Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. H. Franke

Klinisch - diagnostische Gesichtspunkte von Stoffwechselerkrankungen des retikulo - histiozytären Systems : Amyloidose, Morbus GAUCHER, Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Stephan Barthel
aus Marktheidenfeld

Würzburg, den 12.Juni 1980

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. H. Franke

Klinisch - diagnostische Gesichtspunkte von Stoffwechselerkrankungen des retikulo - histiozytären Systems : Amyloidose, Morbus GAUCHER, Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Stephan Barthel
aus Marktheidenfeld

Würzburg, den 12.Juni 1980

Referent: Priv. Doz. Dr.med. H. Zöller
Korreferent: Prof. Dr.med. H. Franke
Dekan: Prof. Dr.med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 25.Juli 1980

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

MEINEN ELTERN GEWIDMET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0091

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung Seite	1
2.	Generalisierte Amyloidose	4
2.1.	Beschreibung des Krankheitsbildes	4
2.1.1.	Historischer Überblick	4
2.1.2.	Biochemische Zusammensetzung und Pathogenese der Amyloidablagerungen	4
2.1.3.	Einteilung der Amyloidosen	5
2.1.4.	Organbefall	6
2.1.5.	Besonderheiten im klinischen Verlauf	11
2.1.6.	Diagnostik	16
2.1.7.	Therapie	17
2.2.	Kasuistiken	18
2.3.	Diskussion	34
3.	Morbus GAUCHER	43
3.1.	Beschreibung des Krankheitsbildes	43
3.1.1.	Historischer Überblick	43
3.1.2.	Pathogenese, Morphologie und Biochemie der GAUCHER-Zellen	43
3.1.3.	Einteilung des Morbus GAUCHER	46
3.1.4.	Organbefall	47
3.1.5.	Besonderheiten im klinischen Verlauf	49
3.1.6.	Diagnostik	51
3.1.7.	Therapie	53
3.2.	Kasuistiken	54
3.3.	Diskussion	64

4. Histiozytosis X unter besonderer Berücksichtigung des Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN Seite 68

4.1. Beschreibung des Krankheitsbildes 68

4.1.1. Historischer Überblick 68

4.1.2. Morphologie, Biochemie und Pathogenese der histiozytären Granulome 68

4.1.3. Einteilung der Histiozytosis X 73

4.1.4. Organbefall 73

4.1.5. Besonderheiten im klinischen Verlauf 76

4.1.6. Diagnostik 77

4.1.7. Therapie 77

4.2. Kasuistik 80

4.3. Diskussion 84

5. Zusammenfassung 87

6. Literaturverzeichnis 89

1. Einleitung

Durch die Fortschritte auf den Gebieten der biochemischen, immunologischen und genetischen Forschung ist es heute möglich, die bisher unbekannte Pathogenese einiger seltener Krankheitsbilder zu erklären. Hierdurch gewinnen diese Krankheiten zunehmend an Bedeutung. In dieser Arbeit sollen die klinische Bedeutung, sowie einige für die klinische Diagnostik wichtige Gesichtspunkte von drei Krankheiten dargestellt werden, deren pathogenetische Gemeinsamkeit in einer Dysfunktion bzw. einer enzymatischen Störung des Stoffwechsels von Zellen des retikulo-histiozytären Systems besteht.

Als erstes wenden wir uns der generalisierten Amyloidose zu. Sie beruht wahrscheinlich auf einer Dysfunktion der Proteinsynthese der Zellen des retikulohistiozytären Systems. Als Folge dieser Stoffwechselstörung lagert sich ein fibrillärer Eiweißkörper, das Amyloid, im interzellulären Bindegewebe ab. Unter 29353 Sektionen (1925-1969) fand LÜDERS Amyloidosen in 0,45 %. Nach seinen Angaben ist in den letzten Jahren eine Häufigkeitszunahme zu verzeichnen (33,69,81).

Erst durch die Einführung bioptischer Maßnahmen bei der Amyloidose gewann diese Erkrankung zunehmend an klinischer Bedeutung. Bei Patienten mit unklarer Proteinurie oder chronischen bzw. konsumierenden Erkrankungen konnte MISSMAHL durch die diagnostische Einführung der Rektumbiopsie und der polarisationsmikroskopischen Untersuchung des Punktats eine diagnostische Zunahme der sekundären, periretikulären Amyloidose von 0,03 % auf 0,15 % beobachten (80).

Beim Vorliegen einer chronischen Eiterung oder einer Tuberkulose in Verbindung mit einer Proteinurie sollte an eine sekundäre Amyloidose gedacht werden. Am Beispiel eines Patienten wollen wir dagegen eine idiopathische Amyloidose vorstellen, welche anfangs wegen der ausschließlichen Symptomatik einer hämorrhagischen Diathese nicht in die differentialdiagnostischen Erwägungen einbezogen wurde. Am Beispiel eines weiteren Patienten sollen die Bedeutung und die Schwierigkeiten dargelegt werden, der sekundären Amyloidose eine Grundkrankheit zuzuordnen.

In dem zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wird von einer seltenen Lipidspeicherkrankheit, dem Morbus G A U C H E R berichtet. Es handelt sich dabei um eine angeborene Systemerkrankung, bei der durch einen Enyzmdefekt Lipide in den Zellen des retikulo-histiozytären Systems gespeichert werden (15).

Durch die Entdeckung dieses der Krankheit zu Grunde liegenden Enzymdefektes hat das scheinbar relativ seltene Krankheitsbild zusätzliche differentialdiagnostische Bedeutung erlangt. Daher können heute nicht nur manifest Erkrankte, sondern auch heterozygote Krankheitsüberträger leichter erkannt werden, sodaß eine genetische Beratung ermöglicht wird. Derzeit sind etwa 1000 Fälle von Morbus GAUCHER bekannt, wobei die chronische Verlaufsform am häufigsten zu beobachten ist (16,45,102).

Der Verlauf der Krankheit kann sehr variieren, sodaß eine Diagnose wegen des bisweilen atypischen Bildes oft erst spät oder überhaupt nicht gestellt wird. Die Diagnose ist häufig eine Zufallsdiagnose, die auf Grund einer Biopsie oder eines Operationspräparates unerwartet gestellt wird. Wir wollen daher zuerst eine Patientin vorstellen, deren Krankheit durch typische Befunde leicht diagnostiziert

werden konnte. Ferner berichten wir von einer Patientin, die hauptsächlich nur durch ein thrombozytär bedingtes Blutungsübel auffiel, sodaß große differentialdiagnostische Schwierigkeiten auftraten.

Im letzten Teil dieser Arbeit befassen wir uns mit dem Morbus H A N D - S C H Ü L L E R - C H R I S T I A N . Es handelt sich um eine Lipidspeicherkrankheit ähnlich dem Morbus GAUCHER. Bei dieser Krankheit steht jedoch die Proliferation von Zellen des retikulo-histiozytären Systems im Vordergrund. Ob dennoch auch hier ein Enzymdefekt als Ursache der Lipidablagerungen vorliegt, ist nicht bewiesen (68).

Über die Häufigkeit dieser seltenen Krankheit gibt es bisher noch keine sicheren Angaben in der Literatur (32). Obgleich die Erkrankung zuerst als selbständiges Krankheitsbild beschrieben wurde, wird sie heute mit zwei anderen Krankheiten, dem Morbus ABT-LETTERER-SIWE und dem eosinophilen Granulom, im allgemeinen als Histiozytosis X zusammengefaßt.

An Hand einer Fallbeschreibung sollen das seltene Krankheitsbild, sowie die therapeutischen Möglichkeiten, die sich trotz unbekannter Ätiologie der Krankheit ergeben , erläutert werden.

2. Generalisierte Amyloidose

2.1. Beschreibung des Krankheitsbildes

2.1.1. Historischer Überblick

ROKITANSKY beschrieb 1842 die Krankheit und wies auf eine vergrößerte und wachsartige Leber hin. VIRCHOW schließlich prägte 1854 den Begriff A m y l o i d (94,111).

2.1.2. Biochemische Zusammensetzung und Pathogenese der Amyloidablagerungen

Nachdem COHEN elektronenmikroskopisch die Fibrillenstruktur des Amyloids entdeckt hatte, wies GLENNER die Aminosäurensequenz dieser Fibrillen nach. Man kann nach BENDITT heute zwei verschiedene Fibrillenproteine unterscheiden, wie die Abbildung Nr. 1 verdeutlicht (9,26,41).

Die Ätiologie der Amyloidose ist heute noch unbekannt. Man nimmt an, daß neben genetischen Faktoren unspezifische Immunreaktionen von Bedeutung sind, und daß das Amyloid von mesenchymalen Zellen als Vorstufe produziert wird .

TEILUM kommt in seiner 2-Phasen-Theorie zu dem Schluß, daß es in einer präamyloiden ersten Phase durch eine unspezifische Stimulierung zu einer Proliferation von Zellen des retikulo-histiozytären Systems mit Hyperglobulinämie kommt. Die amyloide zweite Phase ist die sog. Erschöpfungsphase des retikulo-histiozytären Systems, in der die Globulinsynthese abnimmt und Amyloid sich ablagert. Die oft beobachtete Tatsache, daß Paraprotein und Amyloid bei be-

stimmten Formen der Amyloidose gleichzeitig vorkommen, erklärt BARTH durch die Stimulierung der gleichen mesenchymalen Stammzellen, die sich dann in amyloid- und paraproteinbildende Zellen umwandeln (6,2o,1o7).

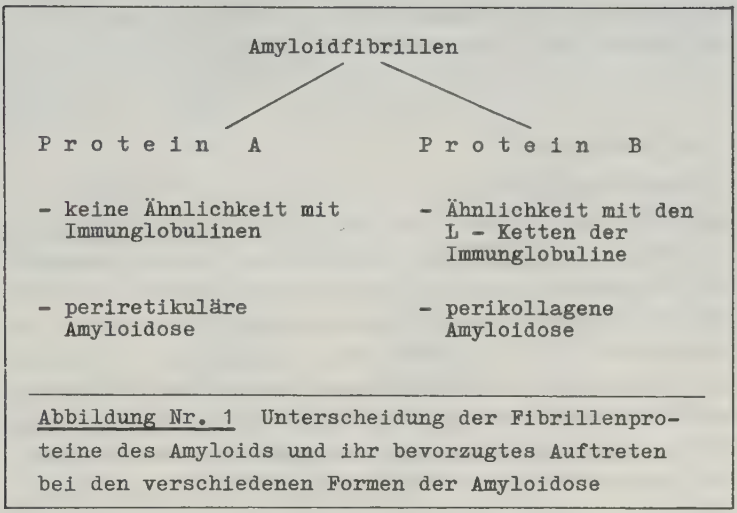


Abbildung Nr. 1 Unterscheidung der Fibrillenproteine des Amyloids und ihr bevorzugtes Auftreten bei den verschiedenen Formen der Amyloidose

2.1.3. Einteilung der Amyloidosen

Wegen der noch unbekannten Ätiologie ist die Einteilung der Amyloidosen derzeit noch nicht einheitlich. REIMANN wählt eine klinisch ausgerichtete Einteilung. Er unterscheidet eine idiopathische (primäre), eine erworbene (sekundäre), eine tumorförmige Amyloidose und eine Amyloidose bei Plasmozytom.

MISSMAHL dagegen vertritt eine Einteilung, die die Morphologie der Amyloidablagerungen mehr berücksichtigt.

Er unterscheidet bei Ablagerungen an retikulären Basalmembranfasern den periretikulären vom perikollagenen Typ, bei dem das Amyloid entlang dem perivaskulären, kollagenen Bindegewebe abgelagert ist.

In der vorliegenden Arbeit bevorzugen wir die Einteilung nach MISSMAHL, die auch eine Einordnung der pathologisch-anatomischen Befunde ermöglicht. Die Einteilung ist in der Tabelle Nr. 1 dargestellt (76,81,91,12o).

2.1.4. Organbefall

Die Amyloidablagerungen in der N i e r e gehören zu den häufigsten Befunden bei der generalisierten Amyloidose. Sie sind auch meistens die Ursache des letalen Ausgangs der Erkrankung. Das Amyloid lagert sich primär im Mesangium und an der Basalmembran der Glomerula ab, sodaß eine Proteinurie - ein Leitsymptom der Amyloidose - resultiert. Später kann man auch Ablagerungen entlang der Tubuli finden. Die Tubulusfunktion ist jedoch meistens lange ungestört. Schließlich kann bei zunehmendem Verschluß der Glomerulusschlingen eine Niereninsuffizienz entstehen.

Es lassen sich daher vier Stadien des Nierenbefalls unterscheiden:

- Amyloidose der Nieren ohne klinische Symptome
- Intermittierende Proteinurie
- Nephrotisches Syndrom
- Chronische Niereninsuffizienz

Allerdings ist hierbei zu bedenken, daß die Proteinurie einerseits auch anderer Genese sein kann, daß sie andererseits aber auch trotz Amyloidbefalls der Nieren fehlen kann.

	Periretikulär	Perikollagen
Hereditär	Amyloidose mit - familiärem Mittelmeerfieber - Urtikaria und Taubheit	Amyloidose mit - Polyneuropathie - Myokardiopathie
Idiopathisch	ohne Grunderkrankung	ohne Grunderkrankung
Erworben	Amyloidose nach - chronischen Entzündungen - rheumatischen Erkrankungen - Tumoren etc.	
	Amyloidose bei Paraproteinämien (M.KAHLER, M.WALDENSTRÖM) und Lupus erythematodes disseminatus	

Tabelle Nr. 1 Einteilung der Amyloidablagerungen nach MISSMAHL (81)

Die Nieren können durch die Amyloidablagerungen vergrößert sein. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz ist jedoch auch eine Schrumpfniere möglich (6o,81,83).

Die anfänglich geringe Proteinurie führt allmählich durch Befall weiterer Glomerula zum nephrotischen Syndrom mit den hierfür typischen Veränderungen des Serumeiweißes und der Lipide. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist entsprechend stark erhöht. Die Abbildung Nr. 2 zeigt ein Elektrophoresediagramm bei nephrotischem Syndrom.

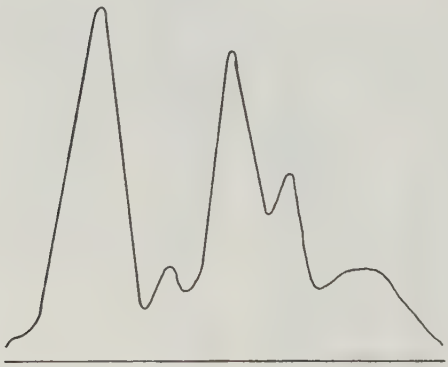


Abbildung Nr. 2 Nephrotisches Syndrom: Albumine vermindert, alpha-2- und beta-Globuline vermehrt

Die gamma-Globuline, die beim nephrotischen Syndrom normalerweise im Normbereich oder erniedrigt sind, können bei der Amyloidose auch erhöht sein. Die Hyperlipidämie ist meistens geringer ausgeprägt.
Es gibt also kein typisches Serumeiweißbild bei der Amy-

loidose. Dieses wird vielmehr durch die Beteiligung der Niere (nephrotisches Syndrom) oder durch verschiedene Grundkrankheiten (chronische Entzündungen, Plasmozytom) bestimmt. Dies gilt auch für die Immunglobuline (Paraproteine bei Plasmozytom) (1,21,84).

Die Amyloidablagerungen des H e r z e n s können sich in den verschiedenen Herzabschnitten befinden und somit die unterschiedlichsten klinischen Erscheinungen verursachen. Nachdem die Muskelfasern des Myokards von Amyloid ummauert sind, werden sie durch das Amyloid ersetzt. Dies führt zur Abnahme der Kontraktilität und zur Herzinsuffizienz. Typisch ist die Therapieresistenz gegenüber Digitalis, sodaß leicht eine Digitalisintoxikation entstehen kann.

Der Befall des Endokards und des Reizleitungssystems verursacht Klappenfehler bzw. Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen. Das Amyloid lagert sich an den Koronargefäßen meistens in der Media, seltener in der Intima ab, sodaß ein Gefäßverschluß und Angina pektoris auftreten können.

Der elektrokardiographische Befund kann nach HOLZMANN folgendermaßen charakterisiert sein:
- Low-Voltage des Kammerteils und/oder Vorhofteils
- Partieller AV-Block 1. und 2. Grades
- Verlängerung der QRS-Dauer
- Abnorme Befunde des Kammerendteils, infarktähnliches Bild

Alle diese Befunde, Herzvergrößerung, therapieresistente Herzinsuffizienz, Bewegungsstarre im Kymogramm und elektrokardiographische Veränderungen sind jedoch nicht spezifisch für die Amyloidose des Herzens. Sie können nur Anlaß zu weiteren Untersuchungen geben. Durch ihren Hinweischarakter sind sie für die Diagnostik wertvoll.

Differentialdiagnostisch müssen von der Amyloidose des Herzens die Perikarditis konstriktiva (ähnlicher Herzkatheterbefund), die idiopathische Kardiomegalie und die koronare Herzkrankheit abgegrenzt werden (23,49,56,98).

Die Amyloidablagerungen in der L e b e r finden sich entweder in der Wand der periportalen Gefäße oder in dem Dissé 'schen Raum zwischen den Sinusendothelien und den Leberzellbalken. Eine Zerstörung des Parenchyms, eine Hepatomegalie und eine Konsistenzzunahme der Leber können Folge sein.

Bemerkenswert ist, daß trotz Zerstörung der strukturellen Einheit der Leber außer einer Hepatomegalie kaum klinische und klinisch-chemische Veränderungen zu finden sind. Die sog. Leber-Hautzeichen, Ösophagusvarizen oder ein Aszites bestehen nur selten. Wenn ein Ikterus auftritt, übersteigt der Serumbilirubinspiegel kaum Werte von mehr als etwa 5 mg/100 ml. LEVY beschreibt einen Ikterus in nur 4,7 % von 490 Amyloidosen.

Die sog. Leberfunktionsproben sind regelrecht, lediglich eine erhöhte Bromsulfaleinretention und eine erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum, sowie eine Erniedrigung des Gesamt-Albumins können einmal vorkommen. Die Diagnose der Leber-Amyloidose kann mangels klinisch pathognomischer Zeichen daher nur bioptisch gestellt werden (62,63,80).

Trotz des regelmäßigen Befalls der M i l z ist diese meistens nur in fortgeschrittenen Fällen tastbar vergrößert. Das Amyloid befindet sich entweder in den Lymphfollikeln der weißen Pulpa (Sagomilz) oder in der roten Pulpa (Schinkenmilz) (81,120).

Der M a g e n - D a r m - T r a k t ist bei der generalisierten Amyloidose meistens mitbetroffen. Die Symptome sind jedoch auch hier nur spärlich und unspezifisch, sodaß die Amyloidablagerungen oft erst post mortem entdeckt werden. Frühsymptome sind Übelkeit, Völlegefühl und Druck in der Magengegend. Später können Malabsorption und Blutungen auftreten (75,81,119).

In der Tabelle Nr. 2 sind die Symptome und Befunde bei der generalisierten Amyloidose zusammenfassend dargestellt.

2.1.5. Besonderheiten im klinischen Verlauf

Die Amyloidose zeigt im allgemeinen keine pathognomischen Symptome und ist anfangs relativ symptomarm. Die klinische Symptomatik ist hauptsächlich von dem möglichen Vorhandensein einer Grundkrankheit und der unterschiedlichen Organmanifestation abhängig. Die Dominanz bestimmter Symptome wird nach MISSMAHL durch die bevorzugte Ablagerungsart des Amyloids (periretikulär oder Perikollagen) bestimmt. Sie soll auch in fortgeschrittenen Stadien histologisch noch erkennbar sein (78,80).

Obgleich bei der Amyloidose grundsätzlich alle Organe befallen sein können, erfolgt die Amyloidablagerung bei der p e r i r e t i k u l ä r e n Form bevorzugt in den parenchymatösen Organen wie Milz, Leber, Nieren und den subintimalen Schichten der Blutgefäße.

Die Nierenbeteiligung steht meistens ganz im Vordergrund des Krankheitsbildes. Eine Leber- und Milzvergrößerung treten in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung auf. Das Amyloid kann sich auch im Pankreas ablagern, sodaß eine latente diabetische Stoffwechsellage mit zeitweiliger Glukosurie resultiert.

	Blutsenkungsreaktion (≥50 mm/1h n.W.)	59,6 %
	Adynamie	48,9 %
	Gewichtsverlust (mehr als 10 %)	42,0 %
Niere:	Proteinurie	77,3 %
	Ödeme	72,2 %
	Hypercholesterinämie (>250 mg/100 ml)	55,7 %
	Hypoalbuminämie (<2,5 g/100 ml)	55,6 %
	Urämie (Rest-N >40 mg/100 ml)	43,6 %
Herz:	Hypotonie (RR ≤120 mm systolisch)	68,6 %
	Dyspnoe bei geringer Anstrengung	43,6 %
	Herzinsuffizienz	41,1 %
	Herzvergrößerung	34,3 %
	Orthostatische Kollapsneigung	21,0 %
	Hypertension (RR ≥105 mm diastolisch)	19,2 %
EKG:	Low Voltage	44,5 %
	Digitalisüberempfindlichkeit	11,9 %
RHS:	Knochenmarksplasmozytose (>10 %)	55,7 %
	Hyperglobulinämie	39,3 %
	Purpura, Ekchymosen	24,4 %
	Splenomegalie	15,0 %
Leber:	Hepatomegalie (ohne Herzinsuffizienz)	44,4 %
	B.S.P.Retention (>5 % nach 45 min.)	37,6 %
Zunge:	Makroglossie	15,6 %
Darm:	Diarrhoe	18,8 %
	Bauchschmerz	16,1 %
	Melaena, blutiger Stuhl	7,8 %
	Steatorrhoe	5,7 %

Tabelle Nr. 2 Symptome und Befunde bei generalisierter Amyloidose nach BITTER (13)

Die häufigste der verschiedenen Formen der periretikulären Amyloidose ist die erworbene Form. Da sie in Verbindung mit bestimmten Grundkrankheiten auftritt, ist sie leichter und häufiger zu diagnostizieren als die idiopathische Form. Neben der seltenen idiopathischen Form gibt es noch die hereditäre Form, die meistens als Mittelmeerfieber mit Nephropathie erscheint (19,80,81).

Die Tabelle Nr. 3 zeigt die häufigsten Grundkrankheiten bei erworbener, periretikulärer Amyloidose.

- Tuberkulose, Lepra, Lues
- Chronische Eiterungen
- Rheumatische Erkrankungen, Kollagenosen:
  - Primär chronische Polyarthritis
  - STILL 'sche Erkrankung
  - SJÖGREN - Syndrom
  - Arthritis psoriatica
  - Morbus BECHTEREW
  - Lupus erythematodes disseminatus
- Morbus BOECK (Sarkoidose)
- Ileitis terminalis
- Colitis ulzerosa
- Lymphogranulomatose
- Maligne Tumoren, besonders der Nieren

Tabelle Nr. 3 Grundkrankheiten bei erworbener, periretikulärer Amyloidose (81)

Das klinische Bild der p e r i k o l l a g e n e n Amyloidose ist nicht so einheitlich. Es können der Befall des Herzens, des Nervensystems oder des Magen-Darm-Traktes mehr oder weniger im Vordergrund stehen. Besonders bei der Dominanz von nur einem Symptom wird die Amyloidose oft differentialdiagnostisch nicht erwogen. Eine amyloidbedingte Herzinsuffizienz wird dann als Folge der koronaren Herzkrankheit angesehen.

Der Befall des Nervensystems äußert sich zuerst durch Sensibilitätsstörungen an der unteren Extremität, die dann auch nach proximal übergreifen können. Hautulzerationen bis hin zum plantaren Mal perforans kommen vor. Die Schädigung des peripheren motorischen Nerven verursacht Muskelatrophie und Lähmung.

Amyloidablagerungen in der Leber und der Milz haben bei der perikollagenen Amyloidose im allgemeinen keine klinische Bedeutung. Nur selten entstehen Organvergrößerungen wie bei der periretikulären Amyloidose. Weiterhin können ein Karpaltunnelsyndrom, eine Makroglossie sowie Hautblutungen auftreten.

Die idiopathische Amyloidose gilt als die häufigste Form der perikollagenen Amyloidose. Daneben gibt es die erworbene Form bei Plasmozytom und Morbus WALDENSTRÖM sowie die seltenen hereditären Formen (21,7o,81,115).

Das primär gleichzeitige Auftreten von periretikulärer und perikollagener Amyloidose ist nur für die monoklonalen Gammopathien und die Kollagenosen bekannt (81).

In der Tabelle Nr. 4 sind die klinisch unterschiedlichen Befunde bei periretikulärer und perikollagener Amyloidose noch einmal zusammenfassend dargestellt.

	Periretikulär	Perikollagen
Niere	Proteinurie, Nierenfunktionsstörung	evtl. Plasmozytomniere
Herz	geringere klinische Bedeutung	Low Voltage, Digitalisüberempfindlichkeit, Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen, Herzinsuffizienz
Leber	Hepatomegalie mit Verdrängung, meist regelrechte Leberfunktionsproben	klinisch bedeutungslos
Milz	Splenomegalie 2o %	klinisch bedeutungslos
Magen-Darm-Trakt	unspezifische Allgemeinsymptome, Steatorrhoe, enteraler Eiweißverlust, Ulzera	
Pankreas	latente diabetische Stoffwechsellage	klinisch bedeutungslos
Nervensystem	klinisch bedeutungslos	Sensibilitätsstörung, Lähmungen und vegetative Störungen
Muskulatur	klinisch bedeutungslos	Makroglossie

Tabelle Nr. 4 Klinische Befunde bei periretikulärer und perikollagener Amyloidose

2.1.6. Diagnostik

Neben der wichtigen Anamnese und dem klinischen Befund ist die B i o p s i e für die Diagnostik der Amyloidose von entscheidender Bedeutung. Die von BENNHOLD eingeführte Kongorot-Probe ist für den Nachweis von perikollagenem Amyloid und zur Früherkennung wenig geeignet, da sie einen starken Amyloidbefall der Leber voraussetzt. Aus diesen Gründen und wegen des Auftretens von anaphylaktischen Reaktionen ist diese Nachweismethode heute zu Gunsten der Biopsie verlassen worden.

Am besten hat sich die von GAFNI eingeführte Rektumbiopsie bewährt, die eine sichere und den Patienten wenig belastende Methode ist. Bei der Ausführung ist darauf zu achten, daß das Biopsiematerial auch Submukosa enthält.

Die Nierenbiopsie liefert noch bessere Ergebnisse, besonders bei der periretikulären Amyloidose. Bei negativer Rektumbiopsie und weiterbestehendem Verdacht ist sie indiziert. Bei der Leber- und Milzbiopsie ist die erhöhte Blutungsgefahr besonders im Fall von ausgedehntem Organbefall zu berücksichtigen. Von GREEN wird die Dünndarmbiopsie empfohlen, die eine bessere Erfolgsrate als die Rektumbiopsie haben soll.

Zum histologischen Nachweis von Amyloid gibt es bisher kein spezifisches Verfahren. Durch Kombination verschiedener Verfahren versucht man, diese Unsicherheit auszugleichen. Die besten Ergebnisse werden dabei durch Kombination der fluoreszensoptischen Methode mit Thioflavin T und S mit der polarisationsmikroskopischen Methode mit Kongorot erreicht (1o,14,37,43,77).

Die Tabelle Nr. 5 zeigt die Häufigkeit positiver Biopsien verschiedener Organe.

Organ	Fallzahl	Erfolgsrate	Autor
Rektum	62	75,0 %	BLUM u. SOHAR (14)
	30	87,0 %	GAFNI (37)
Niere	24	87,5 %	BLUM u. SOHAR (14)
	30	87,0 %	GAFNI (37)
Leber	27	48,0 %	BLUM u. SOHAR (14)
	30	48,0 %	GAFNI (37)
Dünndarm	6	83,0 %	GREEN (43)

Tabelle Nr. 5 Biopsien bei generalisierter Amyloidose

2.1.7. Therapie

Die Therapie der Amyloidose ist schwierig. Obgleich Rückbildungen von Amyloidablagerungen besonders bei den erworbenen Formen möglich sind, fehlt doch meistens der unmittelbare therapeutische Erfolg.

MISSMAHL empfiehlt bei der erworbenen Form die Therapie der Grundkrankheit. Bei der idiopathischen Form sollte ein Zytostatikum (Azathioprin) und D-Penicillamin verwendet werden. Die Therapie der hereditären Form der periretikulären Amyloidose sollte mit Colchizin erfolgen (80,82).

2.2. Kasuistiken

2.2.1. Der 47-jährige Patient (L.J., JNr. 2426/77 B) kommt Anfang 1977 in die Medizinische Poliklinik der Universität Würzburg zur Abklärung einer Dysproteinämie und einer hämorrhagischen Diathese, wobei der Verdacht auf Mangel bzw. Defekt eines Gerinnungsfaktors geäußert wird.

Anamnese: Anfang 1976 treten erstmals purpuriforme Flekken im Gesichts- und Halsbereich auf, die unregelmäßig rezidivieren. Der Patient befindet sich daher Mitte 1976 in der Hautklinik der Universität Würzburg mit der Verdachtsdiagnose einer vaskulären Erkrankung (Vasculitis allergica) als Ursache der hämorrhagischen Diathese.

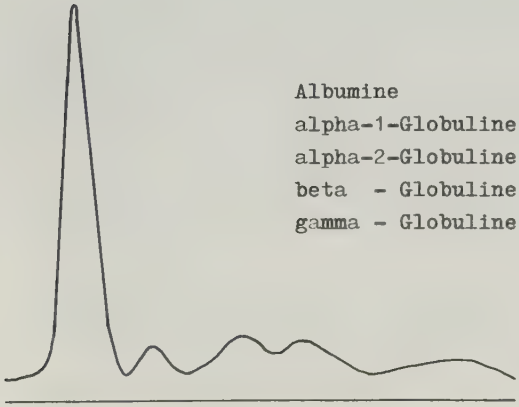
Neben einer Erniedrigung des Gesamteiweißes (5,5 g/100 ml; normal: 6-8,7 g/100 ml) besteht eine Dysproteinämie mit Erhöhung der alpha-1- (5,2 rel.%; normal: 2-4 rel.%) und alpha-2-Globuline (11,2 rel.%; normal: 4-9 rel.%) sowie Erniedrigung der gamma-Globuline (10,5 rel.%; normal: 12-19,5 rel.%). In der Immunelektrophorese sind IgA (31 IE/ml; normal: 47,6-267,8 IE/ml), IgG (83 IE/ml; normal: 92-207 IE/ml) sowie IgM (39 IE/ml; normal : 69-287,5 IE/ml) erniedrigt.

Der Quickwert liegt bei 50 %, das RUMPEL-LEEDE'Zeichen ist schwach positiv. Auf Grund einer Probeexzision der Haut wird die Diagnose einer nicht-entzündlichen Purpura gestellt. Sie bessert sich unter der Therapie mit Vitamin K.

Anfang 1977 hat der Patient plötzlich starke Schmerzen im Bereich des Epigastriums mit einer einmaligen intestinalen Blutung. Röntgenologisch zeigt sich kein Anhalt für eine Wandinfiltration oder ein Ulkus im Magen-Darm-Bereich.

Befund: Bevorzugt im Bereich des Halses und des Gesichtes, geringer in der Leistengegend, finden sich petechiale und flächenhafte Hautblutungen. Dagegen sind im Bereich des Rumpfes und der oberen Extremität nur vereinzelte, an der gesamten unteren Extremität jedoch überhaupt keine Blutungen sichtbar. Über allen Ostien des Herzens ist ein systolisches Geräusch auskultierbar. Die Leber ist gering vergrößert, die Milz nicht tastbar. Das Leber-Milz-Szintigramm weist keine pathologischen Speicherausfälle auf.

Das Blutbild zeigt eine normochrome Anämie: Erythrozyten 3,4 x $10^6/mm^3$ (normal: 4,6-6,2 x $10^6/mm^3$), Hämoglobin 10,0 g/100 ml (normal: 14-18 g/100 ml), Hämatokrit 33,2 % (normal: 42-52 %), Färbekoeffizient 29,1 pg (normal: 27-31 pg). Weiterhin besteht die bereits bekannte Dysproteinämie (Abbildung Nr. 3).



		normal:
Albumine	59,0	57 - 70
alpha-1-Globuline	6,8	2 - 4
alpha-2-Globuline	12,3	4 - 9
beta - Globuline	10,8	7,5 - 11,5
gamma - Globuline	10,4	12 - 19,5

Abbildung Nr. 3 Serumeiweißelektrophorese v. 14.2.77
Patient L.J. (Angaben in rel.%)

Die Gerinnungsanalyse ergibt ein stark positives RUMPEL-LEEDE'Zeichen, eine Verlängerung der Gerinnungszeit (über 10 min.; normal: 2-3 min.), einen Abfall der Thromboplastinzeit nach Quick (40 %) sowie eine Erniedrigung der Faktoren des Prothrombinkomplexes, insbesondere von Faktor VII = Prokonvertin (52 %). Die Thrombozytenzahl beträgt 475 x $10^3/mm^3$ (normal: 150-300 x $10^3/mm^3$); Blutungszeit, partielle Thromboplastinzeit (P.T.T.), Thrombinzeit, Euglobulinlysezeit, Thrombelastographie sowie die übrigen Gerinnungsfaktoren sind regelrecht.

LDH (350 U/l; normal: 120-240 U/l) und gamma-GT (40 U/l; normal: 5-27 U/l) sind erhöht. Bilirubin, SGOT und SGPT sind im Normalbereich.
Im Elektrokardiogramm sind deutliche Erregungsrückbildungsstörungen mit überwiegender deszendierender ST-Senkung und T-Negativierung erkennbar (Abbildung Nr. 4).

Verlauf: Anläßlich einer erneuten Probeexzision der Haut wird der Verdacht einer A m y l o i d o s e geäußert, der schließlich durch eine Rektumbiopsie bestätigt wird. Die Amyloidablagerungen befinden sich teils periarteriolär, teils bandartig in der Nähe der Muskularis mukosae der Darmschleimhaut (Befund des Pathologischen Instituts der Universität Würzburg, Direktor: Prof.Dr. Altman; Einlauf-Nr. 12895/77).

Die Behandlung erfolgt mit Vitamin K (10 mg Konakion), Glukokortikoiden (80 mg Urbason, in absteigender Dosierung) und D-Penicillamin (600 mg Trolovol).

Die Anämie bessert sich allmählich, das Serumeiweißbild und die schwere Störung des Immunsystems bleiben unverändert bestehen. Die Vitamin K - abhängige Synthesestörung der Faktoren des Prothrombinkomplexes, insbesonders von

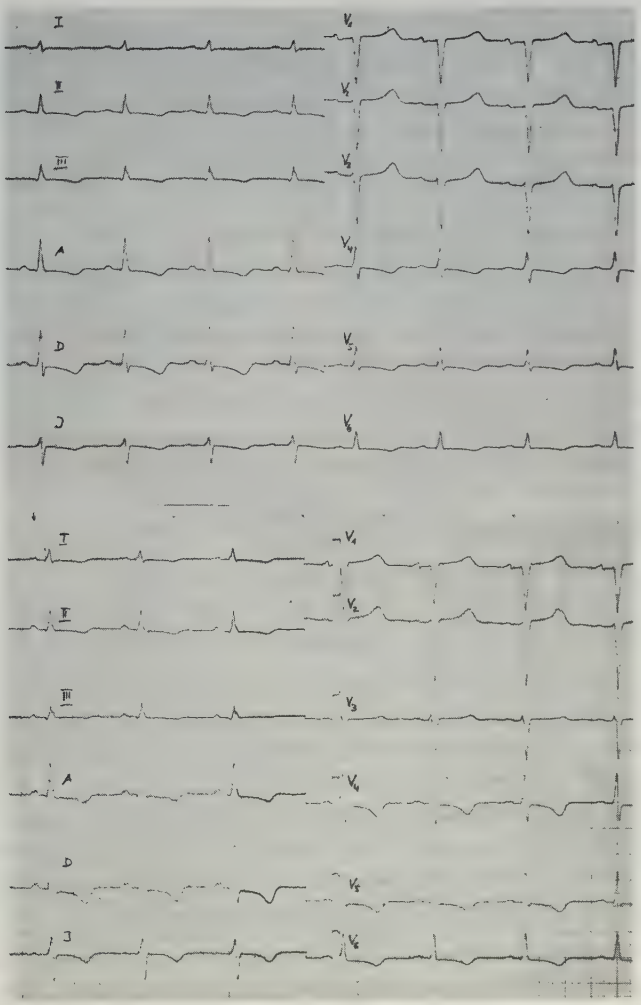


Abbildung Nr. 4 Elektrokardiogramm v. 14.2.77 (oben) und 18.5.77 (unten) bei idiopathischer generalisierter Amyloidose; Patient L.J.

Faktor VII kann voll kompensiert werden. Die Blutungsneigung mit Purpura bleibt jedoch bestehen, sodaß schon beim Legen einer Magensonde ein beidseitiges Brillenhämatom entsteht (Abbildung Nr. 5). LDH und Transaminasen steigen weiter an.

Im Urin sind Epithelien, Urobilinogen und Glukose nachweisbar. Das Nierenszintigramm zeigt einen Speicherausfall in der linken Niere. Im Nephrogramm ist die tubulärsekretorische Leistung der rechten Niere eingeschränkt. Der Xylose-Resorptionstest läßt eine intestinale Funktionsstörung erkennen. Im Sternalmark besteht eine mäßige plasmazelluläre Proliferation. Die Erregungsrückbildungsstörungen des Herzens nehmen weiter zu (Abbildung Nr. 4). Kymographisch ist eine unzureichende Kontraktionsfähigkeit des Myokards festzustellen.

Der Patient klagt zunehmend über Muskelschwäche, die von einer Muskelatrophie der oberen und unteren Extremität begleitet ist. Für eine Polyneuropathie besteht kein Anhalt.

Im Juli 1977 wird der Patient in schlechtem Allgemeinzustand und stark ikterisch mit dem klinischen Bild eines iatrogenen Cushing-Syndroms wieder stationär aufgenommen. Die Haut ist sehr empfindlich und zeigt ausgeprägte petechiale und flächenhafte Blutungen. Ein Kneifversuch im Bereich der Klavikula führt sofort zur lokalen Ablösung der Haut. Da der Quickwert bei 25 % liegt, erfolgt eine zusätzliche Therapie mit Prothrombinkomplex.

Das Gesamtbilirubin ist auf 16,5 mg/100 ml (normal: 0,25-1,15 mg/100 ml), die alkalische Phosphatase auf 650 U/l (normal: 70-175 U/l) und die LDH auf 1100 U/l erhöht. Eine normochrome Anämie entwickelt sich: Erythrozyten 3,01 x $10^6/mm^3$, Hämoglobin 9,3 g/100 ml, Hämatokrit 28,3 %, Färbekoeffizient 30,9 pg.

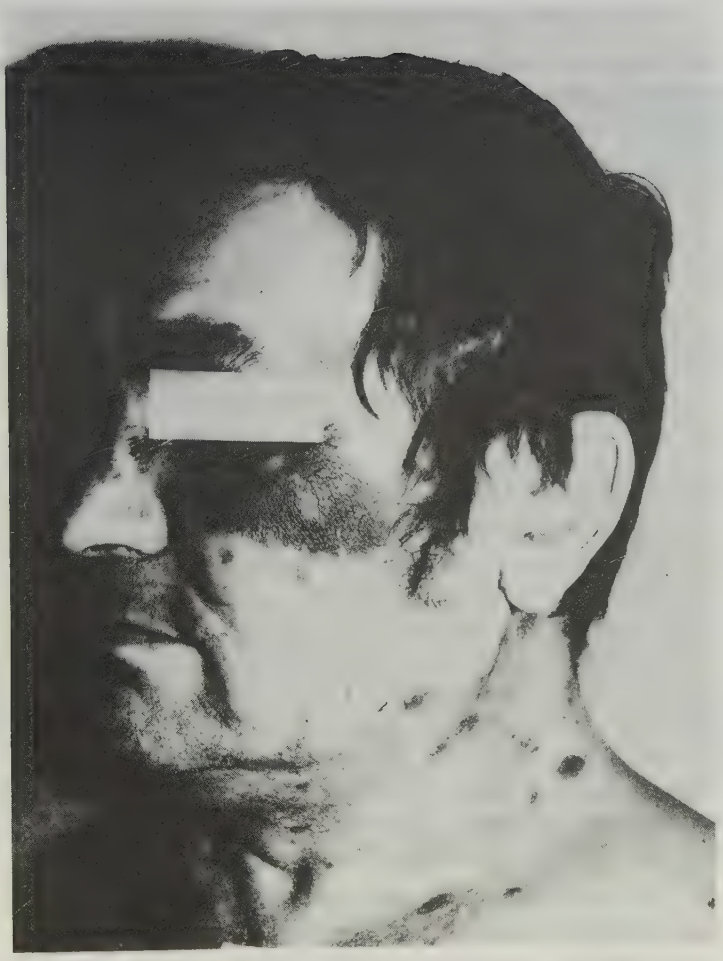


Abbildung Nr. 5 Brillenhämatom und Hautblutungen bei idiopathischer generalisierter Amyloidose; Patient L.J.

Die Röntgenaufnahme der Lunge zeigt beidseitig disseminierte, herdförmige Infiltrationen mit zentralen Zerfallshöhlen, ferner peribronchiale Verschattungen, welche sich als resistent gegenüber Antibiotika (Ampicillin) und Antimykotika (Nystatin, Amphotericin B) erweisen. Die Sputumdiagnostik ergibt keinen Hinweis auf säurefeste Stäbchen. Eine Pilzerkrankung kann serologisch nicht bestätigt werden (Abbildung Nr. 6).

Terminal tritt eine Hämaturie auf. Bei plötzlich zunehmender Atemnot, begleitet von hohem Fieber, stirbt der Patient unter den Zeichen des Herz- und Kreislaufversagens.

Sektionsbefund (Pathologisches Institut der Universität Würzburg, Direktor: Prof. Dr. Altmann; S-Nr. 407/77): Die Sektion ergibt eine generalisierte Amyloidose mit Ausbildung einer Schinkenmilz bei periretikulären sowie periarteriolären Amyloidablagerungen. Die Leber zeigt sinusoidale, in den Periportalfeldern periarterielle Ablagerungen und eine deutliche, läppchenzentral zunehmende Atrophie der Leberzellbalken. In der Haut findet sich perikollagenes Amyloid. Weiterhin weisen Herz, Lunge, Nebennieren und Zunge Amyloidablagerungen auf (Abbildung Nr. 7). In den Vasa afferentia der Niere sind diese jedoch nur gering ausgeprägt.

Die röntgenologisch erkannten Lungeninfiltrate stellen sich als durch Aspergillus hervorgerufene Abszesse dar (Abbildung Nr. 8). Septische Streuherde der Pilzinfektion sind im Myokard, in der Niere sowie im Gehirn nachweisbar.

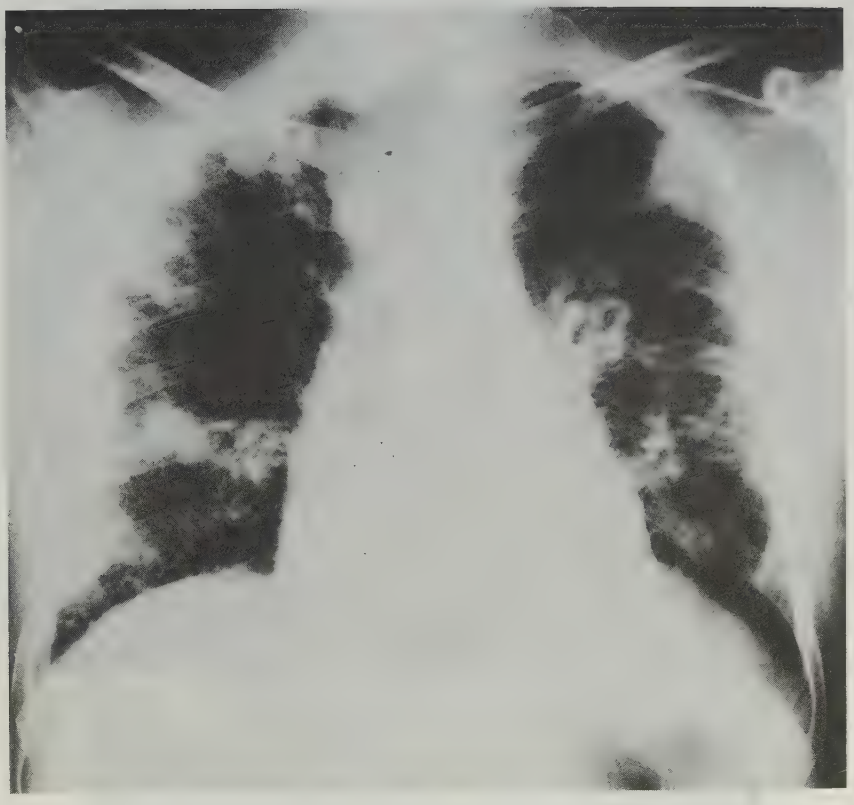


Abbildung Nr. 6 Röntgenaufnahme der Lunge bei idiopathischer generalisierter Amyloidose und Pilzerkrankung mit Aspergillus; Patient L.J.

Abbildung Nr. 7 Perikollagenes Amyloid in der Wand einer Koronararterie (Kongorotfärbung, polarisationsmikroskopisch); Patient L.J.

(Die Abbildung Nr. 7 wurde uns freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. Altmann, Pathologisches Institut der Universität Würzburg, überlassen)

Abbildung Nr. 8 Abszeßbildung in der Lunge bei Pilzinfektion und idiopathischer, generalisierter Amyloidose; Patient L.J.

2.2.2. Der 50-jährige Patient (B.E., JNr. 2640/74 B) kommt Anfang 1974 in die Medizinische Poliklinik der Universität Würzburg zur Abklärung einer stark beschleunigten Blutsenkung und einer D y s p r o t e i n ä m i e .

Anamnese: Seit seinem 19. Lebensjahr hat der Patient mehrmals jährlich Angina. Im Krieg erlitt er eine Granatsplitterverletzung am linken Unterschenkel. Seit Herbst 1972 fühlt er sich in seiner allgemeinen Leistungsfähigkeit gemindert und abgeschlagen, verbunden mit Magenbeschwerden, Druck- und Völlegefühl. Bei unregelmäßigem Stuhlgang treten alle 1 - 2 Wochen Durchfälle auf. In letzter Zeit bestehen zunehmend Appetitlosigkeit, Nachtschweiß und Nykturie.

Befund: Die klinische Untersuchung ergibt keinen pathologischen Befund. Die Blutsenkung ist mit 130/133 mm n.W. jedoch stark beschleunigt. Das Gesamteiweiß liegt im unteren Normbereich. In der Serumeiweißelektrophorese sind alle Globulinfraktionen erhöht, die Albuminfraktion stark vermindert (Abbildung Nr. 9). Die Immunelektrophorese ergibt regelrechte Befunde.

		normal:
Albumine	24,7	57 - 70
alpha-1-Globuline	6,5	2 - 4
alpha-2-Globuline	27,6	4 - 9
beta - Globuline	13,3	7,5 - 11,5
gamma- Globuline	27,9	12 - 19,5

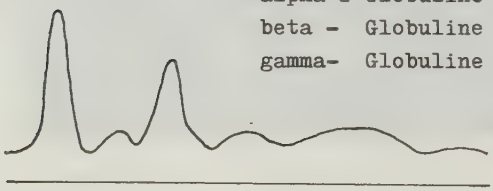


Abbildung Nr. 9 Serumeiweißelektrophorese v. 5.3.74 Patient B.E. (Angaben in rel.%)

Weiterhin besteht eine normo-hypochrome Anämie: Erythrozyten 3,78 x $10^6/mm^3$ (normal: 4,6-6,2 x $10^6/mm^3$), Hämoglobin 10,4 g/100 ml (normal: 14-18 g/100 ml), Hämatokrit 31,5 % (normal: 42-52 %), Färbekoeffizient 27,2 pg (normal: 27-31 pg).

Bei normaler Thrombozytenzahl, Blutungs- und Gerinnungszeit ist die Thromboplastinzeit nach Quick (60 %) verlängert. LDH (170 W.U.; normal: 60-140 W.U.), gamma-GT (46 U/l; normal: 6-28 U/l), Kupfer (225 x 10^6g/100 ml; normal: 75-155 x 10^6g/100 ml) und alkalische Phosphatase (44 K.A.U.; normal: 4,5-17 K.A.U.) sind erhöht, Eisen (20 x 10^6g/100 ml; normal: 70-130 x 10^6g/100 ml) ist erniedrigt, SGOT und SGPT liegen im Normbereich.

Es liegt eine Proteinurie von 12 - 16 ‰ Esbach vor. Die Urographie zeigt eine proximale Verlagerung des linken Ureters und eine unklare Abgrenzbarkeit des linken unteren Nierenpols, sodaß der Verdacht eines raumfordernden Prozesses besteht. Im Elektrokardiogramm sind die R - Amplituden deutlich vermindert (Abbildung Nr. 10).

Verlauf: Die Anämie verschwindet nach Gabe von Blutkonserven. Die Leberpunktion ergibt eine ausgeprägte A m y l o i d o s e der Leber (Befund des Pathologischen Instituts der Universität Würzburg; Direktor: Prof. Dr. Altmann; Einlauf-Nr. 8631/74). Das Leberszintigramm zeigt Speicherausfälle.

Auf Grund der schmalen und spitzen Bande der alpha-2-Globuline in der Serumelektrophorese wird der Verdacht auf ein Plasmozytom geäußert und durch die Ultrazentrifuge und die histologische Untersuchung des Sternalmarks (Befund des Pathologischen Instituts der Universität Würzburg; Direktor: Prof. Dr. Altmann; Einlauf-Nr. 10528/74) bestätigt.

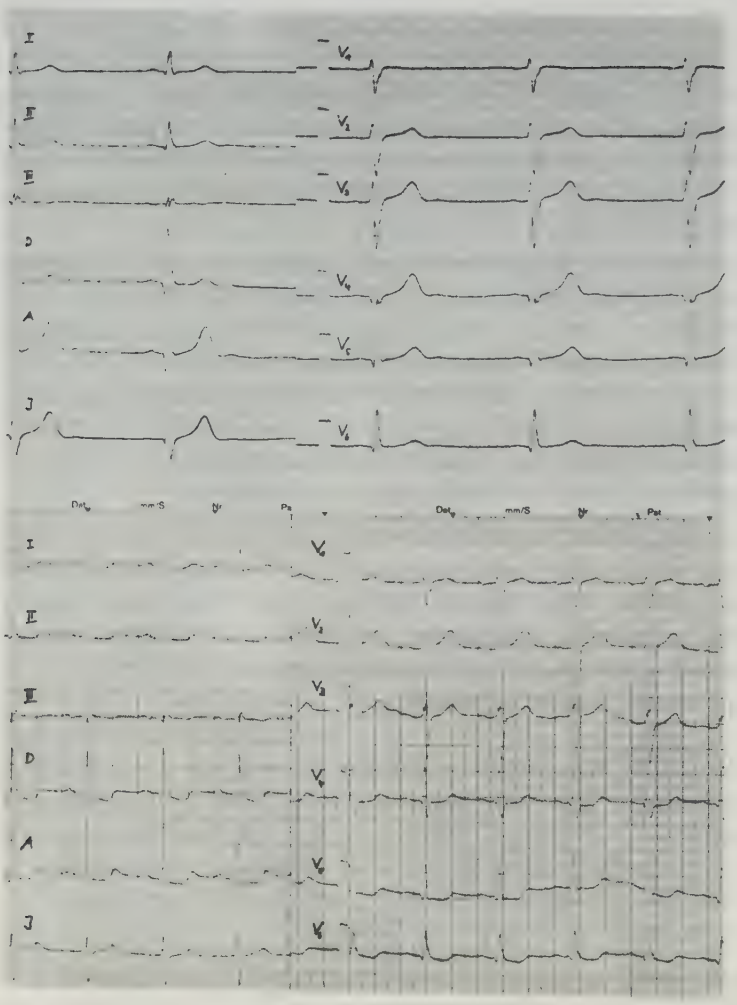


Abbildung Nr. 10 Elektrokardiogramm v. 29.3.74 (oben) und 16.10.74 (unten); Patient B.E.

Die Behandlung erfolgt mit Melphalan (20 mg, später 4 mg Alkeran) und Glukokortikoiden (80 mg Urbason, in absteigender Dosierung), wodurch sich das Allgemeinbefinden des Patienten bessert. Seit Mitte des Jahres 1974 fühlt er sich wieder schwächer und zeigt bei Belastung Atemnot und Muskelschwäche. Im Oktober 1974 erfolgt bei reduziertem Allgemeinzustand erneute stationäre Aufnahme.

An den Oberarmen fallen eine Muskelatrophie und petechiale Hautblutungen auf. An beiden Unterschenkeln finden sich Ödeme, inguinal beidseitig Lymphknotenschwellungen. Die Leber ist derb tastbar, aber nicht wesentlich vergrößert.

Die Blutsenkung ist weiterhin mit 130/137 mm n.W. stark beschleunigt. In der Serumelektrophorese sind die alpha-2-Globuline (41 rel.%) weiter angestiegen, die gamma-Globuline haben sich normalisiert. Das Gesamteiweiß ist vermindert (4,0 g/100 ml; normal: 6-8 g/100 ml). Die Immunelektrophorese zeigt eine Erniedrigung von IgG (410 mg/100 ml; normal: 600-1200 mg/100 ml) und IgM (60 mg/100 ml; normal: 120-200 mg/100 ml), IgA liegt im Normbereich.

Es besteht auch jetzt wieder eine normochrome Anämie: Erythrozyten 3,29 x $10^6/mm^3$, Hämoglobin 9,6 g/100 ml, Hämatokrit 28,9 %, Färbekoeffizient 28,6 pg. Im Differentialblutbild treten bei relativer Lymphopenie 2 Promyelozyten und 1 Myelozyt auf.

LDH (225 W.U.), gamma-GT (129 U/l) und alkalische Phosphatase (57,5 K.A.U.) sind weiter erhöht.
Eisen (30 x 10^6g/100 ml), Kupfer (40 x 10^6g/100 ml) und Kalzium (7,8 mg/100 ml; normal: 8,5-10,5 mg/100 ml) sind erniedrigt.

Bei einer Proteinurie von 60 g/die ist die Nierenfunktion bei einer Kreatinin-Clearance von 15 ml/min. (normal: 80-120 ml/min.) eingeschränkt. Harnstoff-Stickstoff

(42 mg/100 ml; normal: 10-20 mg/100 ml) und Kreatinin (3,6 mg/100 ml; normal: 0,7-1,4 mg/100 ml) sind erhöht.

Die Untersuchungen mit der Ultrazentrifuge und die Sternalmarkbiopsie ergeben jetzt keinen Anhalt für ein Plasmozytom mehr. Eine Paraproteinämie ist nicht nachweisbar.

Das Elektrokardiogramm zeigt R-Verlust, Erregungsrückbildungsstörungen und Linkshypertrophie (Abbildung Nr.10). Kymographisch kann keine wesentliche Störung der Kontraktionsfähigkeit des Myokards festgestellt werden.

Die Rektumbiopsie ergibt eine periretikuläre Amyloidose der Schleimhaut und der kleinsten Arteriolen (Befund des Pathologischen Instituts der Universität Würzburg; Direktor: Prof. Dr. Altmann; Einlauf-Nr. 34873/74).

Die Behandlung erfolgt mit Azetyldigoxin (Novodigal), Glukokortikoiden (Urbason), Spironolakton (Aldactone), Clemastin (Tavegil) und zytostatisch mit Trofosamid (Ixoten) und Cyclophosphamid (Endoxan), außerdem mit 60-80 g Plasmaproteinlösung. Unter dieser Therapie kann das Serumeiweißbild gebessert werden, die Nierenfunktion verschlechtert sich jedoch zunehmend. Allmählich treten unstillbares Erbrechen, eine schwere Hypokaliämie (2,2 mval/l; normal: 3,5-5,5 mval/l) und eine Verschlechterung der Anämie auf.

Das Elektrokardiogramm zeigt einen Wechsel zwischen AV-Blockierung 1.Grades und 2:1 - Blockierung mit einer Vorhoffrequenz von 100-200/min.. Einen Monat nach stationärer Aufnahme verstirbt der Patient unter den Zeichen eines Herz- und Kreislaufversagens.

Sektionsbefund (Pathologisches Institut der Universität Würzburg, Direktor: Prof. Dr. Altmann; S-Nr. 687/74):
Im Knochenmark besteht eine erhebliche reaktive Plasmozytose mit zahlreichen atypischen Plasmazellen. DasAmyloid

der Nieren ist in den Glomeruluskapillaren und peritubulär abgelagert. Außerdem sind Leber, Milz und Nebennieren (besonders Zona fasciculata) von Amyloid befallen. Auch in den submukösen und subserösen Gefäßen des Gastrointestinaltraktes finden sich Amyloidablagerungen.

An der Konvexität der linken Niere liegt ein Hypernephrom, das einen Durchmesser von 7 cm hat, teilweise nekrotisch und mit dem retroperitonealen Fettgewebe verwachsen ist. Todesursache waren eine Niereninsuffizienz und eine akute Koronarinsuffizienz als Folge der Amyloidose und Koronarsklerose (im Sinne der koronaren Herzerkrankung).

2.3. Diskussion

Bei unserem ersten Patienten standen h ä m o r r h a g i s c h e Hautveränderungen als Leitsymptom im Mittelpunkt der Krankheit. Sie traten erstmals beim Abfrottieren der Haut auf. Meistens waren es nur geringste Traumen, die Blutungen in die Haut verursachten. Die sehr empfindlich gewordene Haut löste sich schließlich schon bei geringem Druck, z.B. mit einem Tupfer, ab. Durch das Anlegen einer Gefäßstauung zur intravenösen Injektion entstanden regelmäßig weitere stärkere Hautblutungen.

Bei unseren differentialdiagnostischen Überlegungen gingen wir von einer vaskulären Ursache der Hautveränderungen aus, da sowohl die Thrombozyten als auch die Gerinnungsfaktoren (allerdings erst nach Vitamin K - Gabe) regelrecht waren, das RUMPEL-LEEDE'Zeichen jedoch pathologisch ausfiel.

Die anfängliche Gerinnungsstörung verschwand unter der Therapie mit Vitamin K. Da ein alimentärer Mangel an Vitamin K kaum vorkommt und eine Cholostase nicht bestand, mußte eine enterale Resorptionsstörung, z.B. durch Veränderungen der Darmschleimhaut, als Ursache des Vitaminmangels vorliegen. Eine ausschließlich hepatozelluläre Ursache der Gerinnungsstörung kam nicht in Betracht, da in diesem Fall eine Vitamin K - Substitution ohne ausreichenden Erfolg gewesen wäre (KOLLER-Test) (105).

Nachdem eine entzündliche Genese der Hautveränderungen auf Grund einer Probeexzision der Haut ausgeschlossen war, wurde der Verdacht einer idiopathischen Amyloidose geäußert. Dieser wurde durch weitere Befunde wie Erregungsrückbildungsstörungen des Herzens und Zeichen der Malabsorption bestärkt. Die Rektumbiopsie bestätigte den Verdacht und zeigte eine p e r i k o l l a g e n e Amyloidose. Da

anamnestisch keine Grundkrankheit im Sinne einer erworbenen Amyloidose vorlag, nahmen wir eine idiopathische Amyloidose an.

Wie wir bei der Beschreibung des Krankheitsbildes berichtet haben, stehen bei der perikollagenen Amyloidose oft einzelne Befunde im Mittelpunkt des Krankheitsgeschehens. In unserem Fall waren es die hämorrhagischen Hautveränderungen. Daneben liegen meistens hauptsächlich Veränderungen des Magen-Darm-Traktes, des Herzens und des Nervensystems vor (81).

Die Malabsorption bei der Amyloidose des Magen-Darm-Traktes ist durch eine Störung der zellulären Phase der Aufnahme von Fett, Kohlenhydrate und Eiweiß bedingt (75,90). Obwohl keine chemische Untersuchung des Stuhls auf Fett erfolgte, lag in dem vorliegenden Fall eine Störung der enteralen Resorption wahrscheinlich vor. Der pathologische Ausfall des Xylose-Resorptionstests, der Vitamin K-Mangel, die Dysproteinämie und die Neigung zu Durchfällen sprechen hierfür.

Der Proteinmangel, verursacht durch verminderte enterale Aufnahme und enteralen Verlust, erklärt die beschriebenen Veränderungen in der Serumelektrophorese. Die Leber versucht über entsprechende Mehrproduktion von Proteinen diesen Verlust zu kompensieren. Daher sind die alpha-Globuline relativ vermehrt, die nicht in den Leberzellen synthetisierten gamma-Globuline leicht erniedrigt (105).

Die Funktionsleistung der Leber war lange erhalten, sodaß das Albumin erst spät abfiel. Im Gegensatz zur perireticulären Amyloidose, bei der die Leber durch ihre Größenzunahme leicht zu Verdrängungserscheinungen führen kann, war die Leber in unserem Fall (perikollagene Amyloidose) normal groß.

Die Hauterscheinungen bei der Amyloidose können sehr unterschiedlich sein. Sie können in Papeln, intrakutanen Infiltrationen, sklerodermiformen Veränderungen, blasenförmigen Effloreszenzen, Hautblutungen und Alopezie bestehen. Bei unserem Patienten fiel die auffällige Lokalisation der Purpura im Bereich der o b e r e n Körperhälfte auf. Diese Lokalisation ist typisch für die Purpura bei Amyloidose.

Die Amyloidablagerungen verursachen eine starke Verletzbarkeit der Haut und Brüchigkeit der Gefäße. HURLEY und WEINBERG empfehlen daher, bei leichter Auslösbarkeit von Hämorrhagien (z.B. durch einen Kneifversuch) an die Amyloidose zu denken.

Die Hautveränderungen treten besonders bei der idiopathischen, perikollagenen Form auf. Obgleich BROWNSTEIN bei 100 Fällen von erworbener Amyloidose bei der Sektion keine Hautbeteiligung nachweisen kann, scheint sich das Amyloid jedoch auch in einzelnen Fällen von periretikulärer Amyloidose in der Haut abzulagern. Stärkere Veränderungen treten jedoch im allgemeinen nur bei der perikollagenen Form auf (22,50,81,91).

Da es sich bei der Amyloidose um eine Systemerkrankung handelt, sind bei der perikollagenen Form neben den Hauptablagerungsorten Haut, Magen-Darm-Trakt und Herz auch die übrigen Organe gering beteiligt. Die Niere, deren Amyloidbefall mit Proteinurie ein Leitsymptom der periretikulären Amyloidose ist, war in unserem Fall nur geringgradig befallen. Typisch sind auch die Amyloidablagerungen in der Zunge, die bisweilen eine Makroglossie verursachen können (35).

In der Abbildung Nr. 11 sind die Symptome und das diagnostische Vorgehen in dem beschriebenen Fall dargestellt.

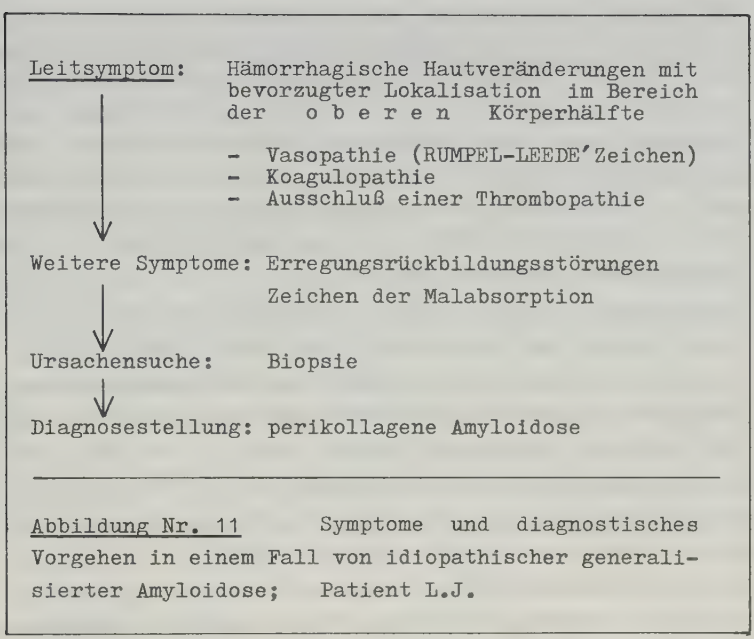


Abbildung Nr. 11 Symptome und diagnostisches Vorgehen in einem Fall von idiopathischer generalisierter Amyloidose; Patient L.J.

Bei unserem zweiten Patienten B.E. standen eine D y s p o t e i n ä m i e und eine Beschleunigung der Blutsenkung im Vordergrund des Krankheitsgeschehens. Die Befunde wurden erstmals erhoben, als der Patient wegen Magenbeschwerden und zeitweiliger Diarrhoe zum Arzt ging. Durch die Befundkombination von Proteinurie, Beschwerden seitens des Gastrointestinaltraktes und der anamnestischen Angabe einer früheren Osteomyelitis kam der Verdacht auf eine Amyloidose auf. Die Biopsien der Leber und des Rektums konnten die Verdachtsdiagnose bestätigen. Die Amyloidablagerungen in der Darmschleimhaut entsprachen hierbei dem p e r i r e t i k u l ä r e n Typ der Amyloidose.

Bekanntlich steht bei der periretikulären Amyloidose die Nierenbeteiligung oft ganz im Vordergrund der Symptomatik. Der Befall der Glomerulusschlingen verursachte bei unserem Patienten eine starke Proteinurie mit entsprechenden Veränderungen des Serumeiweißes (nephrotisches Syndrom). Eine das nephrotische Syndrom begleitende Hyperlipidämie konnte nicht nachgewiesen werden. Dieser regelrechte Lipidbefund kann jedoch beim nephrotischen Syndrom im Rahmen einer Nierenamyloidose auftreten (1,21).

Die Krankheit zeigte in dem vorliegenden Fall den typischen Verlauf bei Nierenbeteiligung. Nach anfänglich geringer Proteinurie folgte durch Verödung der Glomerulusschlingen und Amyloidablagerungen entlang der Tubuli bald die terminale Niereninsuffizienz.

Der auch in unserem Fall beobachtete starke Leberbefall mit Organvergrößerung und Parenchymuntergang ist ein typisches Zeichen der periretikulären Amyloidose. Bei der perikollagenen Amyloidose tritt dieser starke Amyloidbefall der Leber dagegen nur selten auf. Trotz dieser Veränderungen zeigte die Leber keine wesentlichen Funktionsausfälle. So stieg das Gesamtbilirubin bei normalen Transaminasen und normaler gamma-GT, jedoch leicht erhöhter alkalischer Phosphatase, terminal nur auf 1,5 mg/100 ml an. Dies entspricht den in der Literatur beschriebenen Fällen von Leberamyloidose (63,81).

Die später beobachteten Petechien können entweder durch die Glukokortikoidtherapie oder durch die Amyloidose selbst verursacht sein. Hautveränderungen treten jedoch hauptsächlich bei der perikollagenen Amyloidose auf, wie wir bei unserem ersten Patienten zeigen konnten (80).

Die Organmanifestationen der Amyloidose in dem vorliegendem Fall entsprechen also weitgehend den von MISSMAHL für

die periretikuläre Form beschriebenen, bevorzugten Ablagerungsorten, nämlich Nieren, Leber, Milz und Nebennieren (81).

Die sekundäre Amyloidose kann sich bei Heilung der Grundkrankheit zurückbilden. Bei deren Fortdauer jedoch konnte LÜDERS in einem großen Obduktionsgut keinen Fall einer Amyloidrückbildung nachweisen (69,73). Daher wurde auch in dem vorliegenden Fall nach einer solchen Grundkrankheit gesucht, zumal die erworbene Form als die häufigste Form der periretikulären Amyloidose gilt.

Die anamnestische Angabe einer Granatsplitterverletzung im Krieg ließ natürlich an eine Osteomyelitis als mögliches Grundleiden denken. Laut einem versorgungsärztlichen Gutachten kurz nach dem Krieg bestand jedoch keine Verletzung am Knochen selbst. Auch autoptisch waren nur reizlose Narben nachweisbar.

In der Literatur bestehen unterschiedliche Auffassungen bezüglich des Schweregrades und der Dauer einer Grundkrankheit bei erworbener Amyloidose.
So stellt LÜDERS in einer Untersuchung von etwa 29500 Obduktionen fest, daß zur Entwicklung der Amyloidose (außer beim Plasmozytom) ein längerer Krankheitsverlauf und eine gewisse Intensität der Grundkrankheit bestehen müssen, wobei stets von einem Verlauf von mehr als 12 Monaten auszugehen ist. SCHÄFER und SCHÄFER meinen dagegen, daß Dauer und Ausmaß der Grundkrankheit keine wesentliche Bedeutung haben. MISSMAHL beschreibt in diesem Zusammenhang einen Fall, bei dem sich erst nach 20 Jahren eine Amyloidose als Folge eines Schulterdurchschusses entwickelte. Eine Eiterung bestand zu diesem Zeitpunkt nicht mehr. MISSMAHL macht daher die erworbene Amyloidose nicht von einem schweren Verlauf der Grundkrankheit abhängig (69,79,99).

Die am Anfang gestellte Diagnose eines Plasmozytoms konnte in dem vorliegenden Fall später nicht mehr aufrecht erhalten werden. Dennoch zeigte sich bei der Obduktion eine erhebliche reaktive Plasmozytose des Knochenmarks mit zahlreichen atypischen Plasmazellen.

Die Angaben über die Häufigkeit des Plasmozytoms als Grundkrankheit der Amyloidose sind sehr unterschiedlich. ENDSBERGER führt dies auf die oft unzureichende Diagnostik zurück, sodaß die eigentlich erworbene Form der Amyloidose als idiopathische Form fehlbeurteilt wird. Probleme der Plasmozytomdiagnostik können im Fehlen charakteristischer Eiweiß- und röntgenologischer Skelettveränderungen sowie in der Beurteilung des Knochenmarks bestehen (34).

Das autoptische Bild des Knochenmarks unseres Patienten entsprach nach Ansicht des Pathologen nicht mehr dem eines diffusen Plasmozytoms. Die Frage, in wie weit das veränderte Knochenmark nun Therapiefolge ist oder ob vielmehr die Plasmozytose eine Begleiterscheinung der idiopathischen Amyloidose ist, bleibt ungeklärt (55).

Das erst bei der Obduktion erkannte Hypernephrom war klinisch symptomlos. Interessant ist jedoch, daß 25 % der Karzinome, die als Grundkrankheit einer Amyloidose in Frage kommen, Tumoren der Niere (Hypernephrome) sind. Eine Tumormetastasierung ist für das Entstehen einer Amyloidose keine unbedingte Voraussetzung. Die Amyloidoseerwartung ist bei anderen Malignomen als dem Hypernephrom, dem Plasmozytom und dem Morbus HODGKIN jedoch so gering, daß ein Zusammenhang zweifelhaft ist. Die häufig kurze Überlebenszeit der Patienten mit Malignomen kann aber möglicherweise das Fehlen der Amyloidose erklären (4,58,69).

Nach diesen Überlegungen zur Frage der Grundkrankheit nehmen wir zusammen mit dem Pathologen eine idiopathische

Genese der Amyloidose in dem vorliegenden Fall als wahrscheinlich an, obwohl das Hypernephrom nicht sicher als Grundkrankheit ausgeschlossen werden kann.

In der Abbildung Nr. 12 sind die Symptome und das diagnostische Vorgehen in dem beschriebenen Fall dargestellt.

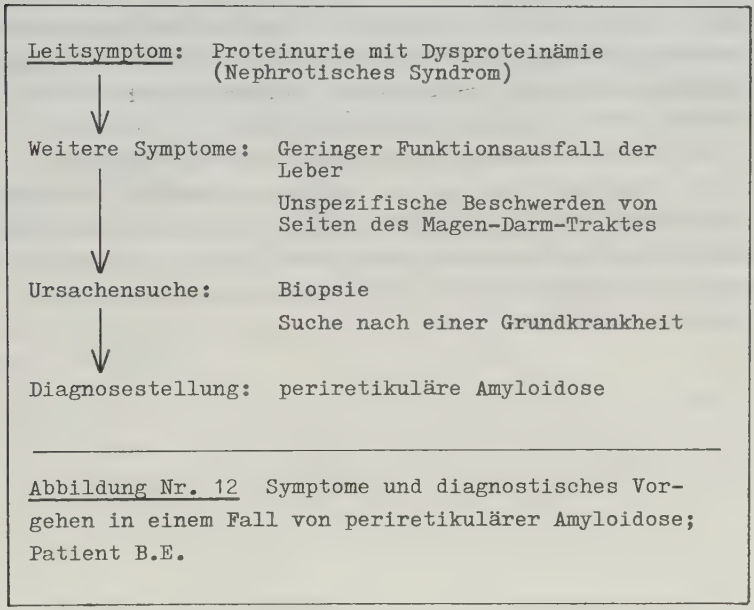


Abbildung Nr. 12 Symptome und diagnostisches Vorgehen in einem Fall von periretikulärer Amyloidose; Patient B.E.

Zusammenfassend lassen sich folgende Schlüsse ziehen: Die Amyloidose sollte auch beim Fehlen einer Nierenbeteiligung in differentialdiagnostische Erwägungen einbezogen werden. Denn auch h ä m o r r h a g i s c h e Hautver-

änderungen können e i n z i g e s Leitsymptom einer perikollagenen Amyloidose sein. Auffällig ist, daß die Hautblutungen in typischer Weise nur an der o b e r e n Körperhälfte zu finden sind. Zusammen mit anderen Befunden der Amyloidose wie gastrointestinalen und elektrokardiographischen Veränderungen sollte die hämorrhagische Diathese besonders im Bereich der oberen Körperhälfte an eine Amyloidose denken lassen.

Bei D y s p r o t e i n ä m i e mit Proteinurie sollte grundsätzlich auch eine Amyloidose als Ursache in Betracht gezogen werden und nach weiteren Befunden gesucht werden, um beim Fehlen einer Grundkrankheit die i d i o p a t h i s c h e Form der Amyloidose nicht zu übersehen. Da die erworbene Form als die häufigste Form der periretikulären Amyloidose gilt, und da durch Behandlung der Grundkrankheit eine bessere Prognose resultiert, ist eine weitreichende Diagnostik bei der Suche nach einer solchen Erkrankung zu fordern.

3. Morbus Gaucher

3.1. Beschreibung des Krankheitsbildes

3.1.1. Historischer Überblick

GAUCHER berichtete 1882 zum ersten Mal über die nach ihm benannte Erkrankung. Er beobachtete damals ein Krankheitsbild mit Hepatomegalie und Hautveränderungen und nahm einen primären Milztumor mit Metastasierung in weitere Organe an. Erst SCHLAGENHAUFER erkannte 1907, daß es sich um eine Systemerkrankung handelte, und gab ihr den Namen Morbus GAUCHER.

MARCHAND stellte zur gleichen Zeit fest, daß bei dieser Erkrankung eine Substanz in den Zellen des retikulo-histiozytären Systems gespeichert wurde, die normalerweise dort nur in geringen Mengen vorkam. LIEB identifizierte diese als Zerebrosid.

Bereits 1935 vermutete LETTERER einen Enzymdefekt, den BRADY dann 1965 bestätigte. Er erkannte, daß die Milz bei Patienten mit Morbus GAUCHER im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine geringere Aktivität der das Zerebrosid spaltenden Enzyme aufwies (15,38,61,66,71,103).

3.1.2. Pathogenese, Morphologie und Biochemie der GAUCHER-Zellen

Beim Morbus GAUCHER ist der Abbau der Glykolipide von Leukozyten und Erythrozyten gestört. Die Störung liegt auf der Stufe der hydrolytischen Spaltung der beta-glykosidischen Bindung der Glukozerebroside, die sich hierdurch in

den Zellen des retikulo-histiozytären Systems anreichern. Die Abbildung Nr. 13 zeigt schematisch den Abbau der Glykolipide zu Zeramid (Grundeinheit aller Sphingolipide) und Glukose.

BRADY stellte in einer Untersuchung mit C_{14}-markiertem Glukozerebrosid fest, daß beim Morbus GAUCHER die Aktivität der b e t a - G l u k o z e r e b r o s i d a s e in der Milz auf etwa 15 % des Normalwertes erniedrigt ist. Von diesem Enzym gibt es zwei isomere Formen, die sich durch ein verschiedenes pH - Optimum (pH 4,0 bzw. 5,3) voneinander unterscheiden. Beim Morbus GAUCHER ist zwar die Aktivität beider Isoenzyme erniedrigt, jedoch besonders die des Enzyms mit dem pH - Optimum bei 4,0 .

Chemisch handelt es sich bei dem Glykozerebrosid um eine Hexose, die beta-glykosidisch an Zeramid (Sphingosin + Fettsäure) gebunden ist. Als Fettsäure dient Lignocerinsäure, Behensäure oder Palmitinsäure. In der Abbildung Nr. 14 ist die chemische Formel des Glukozerebrosids dargestellt.

Glykozerebroside kommen normalerweise hauptsächlich im Gehirn und in anderen neuralen Geweben vor. Hierbei handelt es sich jedoch meistens um Galaktozerebrosid im Gegensatz zu Glukozerebrosid in den speichernden Zellen des Morbus GAUCHER. Gelegentlich können außer dem Glukozerebrosid noch andere Zerebroside und Zwischenprodukte des Glykolipidabbaus gefunden werden (11,15,54,72,105).

Von der Lipidspeicherung sind selektiv die Zellen des retikulo-histiozytären Systems betroffen, wobei mit zunehmendem Erkrankungsalter die Zahl der beteiligten Organe abnimmt. Als morphologisches Substrat der Speicherung resultieren die sog. G A U C H E R - Z e l l e n , die als 20-100 x 10^{-6}m große Zellen im Ausstrichpräparat von

Glykolipide der Erythrozyten

↓

Zeramidtetrahexosid

↓

Zeramidtrihexosid (Hämatosid)

↓

Zeramiddihexosid (Zytosid)

↓

Zeramidmonohexosid (Zerebrosid)

↓ ═══ Morbus G A U C H E R

Zeramid

Abbildung Nr. 13 Abbau der Glykolipide und Lokalisation der Abbaustörung bei Morbus GAUCHER (105)

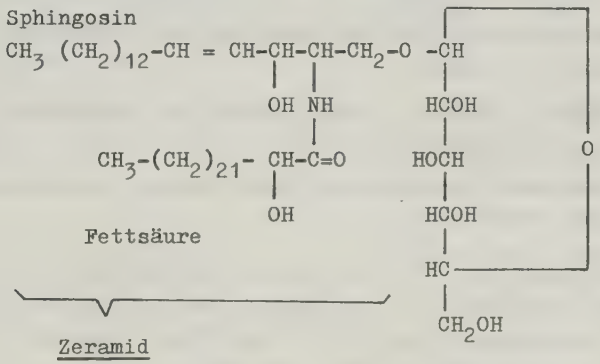


Abbildung Nr. 14 Formel des Glukozerebrosids (12)

Knochenmarks-, Leber- oder Milzpunktaten nachweisbar sind. Sie besitzen einen oder mehrere exzentrisch gelagerte Kerne, eine unregelmäßige Form und eine typische Zytoplasmastruktur (GAUCHER-bodies). Diese stellt sich lichtmikroskopisch entweder faltig und streifig oder vakuolenartig dar. Elektronenmikroskopisch liegt beiden Formen eine tubuläre Struktur zu Grunde (28,29,102).

3.1.3. Einteilung des Morbus GAUCHER

Die Erkrankung kann entsprechend dem Zeitpunkt der Erstmanifestation und der Art der Vererbung in drei Verlaufsformen eingeteilt werden. Bereits 1895 beobachtete COLLIER eine familiäre Häufung, die bei etwa einem Drittel der Erkrankten nachweisbar ist. Oft tritt ein Generationssprung im Auftreten der Krankheit ein, sodaß es nur wenige Berichte über die Erkrankung von Eltern und Kindern gibt.

- Chronisch - "adulte" Verlaufsform mit autosomal-dominantem Erbgang
- Subakut - juvenile Verlaufsform mit autosomal-rezessivem Erbgang
- Frühinfantil - maligne Verlaufsform mit autosomal-rezessivem Erbgang

GERKEN weist bei dieser Typisierung jedoch darauf hin, daß möglicherweise bei der chronischen Verlaufsform auch eine Pseudodominanz und somit eine Übereinstimmung mit der juvenilen Verlaufsform vorliegen kann.

Auffällig ist die Bevorzugung der jüdischen Rasse, wobei die aschkenischen Juden (aus Mittel- und Osteuropa) gehäuft erkranken (27,40,44,106).

3.1.4. Organbefall

Die M i l z spielt beim Morbus GAUCHER eine wichtige Rolle. Die Speicherung der Glukozerebroside erfolgt besonders in den Sinusendothelien und den Retikulumzellen der roten Pulpa. Dadurch kann eine starke Organvergrößerung mit entsprechenden Veränderungen des Blutbildes (Hypersplenie-Syndrom) entstehen (74,120).

Die Funktion der befallenen Organe bleibt im allgemeinen lange erhalten, sodaß die L e b e r zwar oft gering vergrößert ist, Aszites, Ösophagusvarizen und sonstige Funktionsausfälle der Leber jedoch nur selten auftreten. Die Speichersubstanz ist in den Endothelzellen und den KUPFFER'Sternzellen abgelagert, wodurch eine Druckatrophie der Leberzellbalken resultieren kann (12,42).

Auch die L y m p h k n o t e n können durch die Lipidspeicherung vergrößert sein. Es handelt sich dabei sowohl um oberflächliche als auch intrathorakale und abdominelle Lymphknoten (102).

Der Befall des K n o c h e n s ist histologisch durch Biopsie des Knochenmarks an den GAUCHER-Zellen sowie röntgenologisch an umschriebener oder diffuser Osteoporose oder Osteolyse erkennbar. Die Veränderungen des Femurs mit flaschenartiger Auftreibung am distalen Ende (an Erlenmeyerkolben erinnernde Form) sind typisch. Sie entstehen durch Erosion, Ausweitung und Verdünnung der Kortikalis und sind ein klassisches Röntgenzeichen. Beschwerden werden meistens als Schmerzen in Hüfte, Knie, Schulter oder Wirbelsäule geäußert. Schließlich können Spontanfrakturen und Wirbelkörpereinbrüche auftreten (2,85).

Eine hämorrhagische Diathese, eine Anämie oder eine Panzytopenie können im Vordergrund der Krankheit stehen. Die

Ursache der Blutbildveränderungen ist nicht allein in dem Knochenmarksbefall, sondern hauptsächlich in der veränderten Milz (splenomegale Markhemmung, erhöhter Zellabbau) zu suchen. Die Hämatopoese ist nämlich durch die GAUCHER-Zellen nicht so sehr zurückgedrängt wie etwa bei leukämischer Infiltration des Knochenmarks. So konnte MATOTH in einer Untersuchung von 34 Patienten mit Morbus GAUCHER nur relativ wenig GAUCHER-Zellen im Vergleich zu den übrigen hämatopoetischen Zellen im Knochenmark nachweisen (74,101).

P i n g u e k u l a a r t i g e Auflagerungen besonders an der nasalen Seite der Konjunktiven sind nach SCHETTLER für den Morbus GAUCHER pathognomisch. Sie besitzen eine dunkelgelbliche bis bräunliche Farbe und bestehen aus Zellen, die den GAUCHER-Zellen ähnlich sehen. Normalerweise kommen sie nur als harmlose, gelbliche Veränderungen bei älteren Menschen vor (100).

Weiterhin treten besonders an den lichtexponierten Hautbezirken häufig braun-gelbe P i g m e n t a t i o n e n auf, die an den Morbus ADDISON oder das Chloasma uterinum erinnern. An diesen Stellen ist nur ein verstärkter Melaningehalt der Haut, jedoch keine GAUCHER-Zellen nachweisbar. Die Ursache für das Auftreten dieser Hautveränderungen ist unbekannt (5,101).

Der Befall des zentralen N e r v e n s y s t e m s spiegelt sich in zum Teil unspezifischen Veränderungen wieder. Neben Degenerationserscheinungen, Atrophie und Sklerose können auch typische GAUCHER-Zellen nachgewiesen werden. Klinisch treten schwere psychische und körperliche Störungen auf wie Opisthotonus, Trismus, generalisierte Spastik, Strabismus und neurovegetative Funktionsstörungen (30,116).

3.1.5. Besonderheiten im klinischen Verlauf

Die drei klinischen Verlaufsformen des Morbus GAUCHER unterscheiden sich voneinander durch den Zeitpunkt der Erstmanifestation von Symptomen sowie durch die unterschiedliche Bevorzugung der Organbeteiligung. Je früher die Krankheit auftritt, umso progredienter ist außerdem ihr Verlauf.

Die c h r o n i s c h - "a d u l t e" Form des Morbus GAUCHER, die in jedem Alter auftreten kann, ist besonders durch die Splenomegalie gekennzeichnet. Sie allein oder in Verbindung mit einer Purpura oder Anämie ist oft das erste Zeichen der Erkrankung und daher meistens ein zufälliger Befund.

Zusätzlich treten die oben genannten Symptome wie Veränderungen des Blutbildes, Lebervergrößerung, Knochenveränderungen, Pinguekulae, Hautpigmentationen und vergrößerte Lymphknoten auf. Neurologische Störungen fehlen jedoch meistens bei der chronischen Form (42,74).

Die Prognose dieser Form wird durch die Veränderungen des Blutbildes wie Anämie, Leukozytopenie und Thrombozytopenie bestimmt, die aber mit zunehmendem Alter bei Erkrankungsbeginn meistens weniger stark ausgebildet sind. Daher ist die Prognose bei frühem Krankheitsbeginn (vor dem 2o. Lebensjahr) durch das Auftreten von interkurrenten Infekten sehr ungünstig. Komplikationen können portale Thrombosen und Milzvenenthrombose, sowie Milzinfarkt und Milzruptur sein (101,102).

In der Tabelle Nr. 6 sind die häufigsten Befunde der chronischen Verlaufsform des Morbus GAUCHER in ihrer klinischen Bedeutung zusammengefaßt.

Milztumor	+,++
Leberschwellung	+
Minderwuchs	+
Knochenschmerzen	+
Spontanfraktur	(+)
Hautpigmentationen und Pinguekulae (nach 10.Jahr)	+
Hohe saure Phosphatase	++
GAUCHER-Zellen in Lymphknoten, Knochenmark und Milz	++
Nachweis des Mangels an beta-Glukozerebrosidase	++
Anämie und Leukozytopenie (Hypersplenieezeichen)	++
Thrombozytopenie	+
BSG-Beschleunigung	+
Erlenmeyerkolbenform der langen Röhrenknochen	+,++
Osteoporose und/oder Osteolyseherde	+
verzögerte Knochenreifung	+

(+) = seltene Symptome
\+ = in der Mehrzahl der Fälle auftretend
++ = obligatorische Symptome

Tabelle Nr. 6 Klinische Symptome und Befunde bei der chronischen Form des Morbus GAUCHER (47)

Die s u b a k u t - j u v e n i l e Form des Morbus GAUCHER manifestiert sich ab dem späten Säuglingsalter und zeigt einen rascheren Verlauf als die chronische Form. Sie ist die seltenste der drei Formen. Neben Hepatosplenomegalie und weiteren Befunden der chronischen Form sowie Ernährungsstörungen und Gewichtsverlust kann auch ein Befall des Zentralnervensystems vorliegen, der besonders für die frühinfantil-maligne Form typisch ist (52,101).

Die f r ü h i n f a n t i l - m a l i g n e Form ist ganz und gar von der zentralnervösen Beteiligung gekennzeichnet. Die Krankheit beginnt akut in den ersten Lebensmonaten und führt progredient zum Tode (vor dem 2. Lebensjahr). Die geistige und körperliche Entwicklung der Kinder ist stark gestört. Hämatologische Veränderungen der chronischen Form treten hier weniger auf (52,101).

3.1.6. Diagnostik

Wenn der Verdacht eines Morbus GAUCHER bei Vorliegen der aufgezeigten Symptome oder einer entsprechenden Familienanamnese besteht, kann die Diagnose durch B i o p s i e mit Nachweis der typischen GAUCHER-Zellen gesichert werden. Als Orte für die Gewebsentnahme bieten sich besonders Milz, Leber und Knochenmark an, wobei die Markbiopsie des Beckenkamms eine genauere Aussage über den Befall des Knochens zuläßt als die Sternalpunktion.

Das Knochenmark kann sehr unterschiedliche Grade von Veränderungen aufweisen, die aber nicht von der Krankheitsdauer abhängig sind. Auch bei Fehlen von röntgenologisch erfaßbaren Skelettveränderungen können oft zahlreiche GAUCHER-Zellen im histologischen Präparat des Knochenmarks nachgewiesen werden. Sie befinden sich besonders in den

zentralen Teilen des Markraums und können mit der GIEMSA-, SUDAN- und PAS-Färbung dargestellt werden (5,28).

Ein wichtiges diagnostisches Kriterium des Morbus GAUCHER stellt die Erhöhung der sauren Phosphatase im Serum dar. Sie ist sowohl im Serum als auch in den GAUCHER-Zellen nachweisbar erhöht. Sie läßt sich durch eine andere Hemm- bzw. Aktivierbarkeit von der sauren Phosphatase bei anderen Erkrankungen wie Prostatakarzinom, Leberaffektionen etc. unterscheiden. Sie ist z.B. im Gegensatz zur Prostata-Phosphatase durch L-Tartrat nicht hemmbar.

Wahrscheinlich ist die erhöhte Serumaktivität durch den Zerfall der GAUCHER-Zellen bedingt. Daher tritt nach der Splenektomie bei anfänglichem Abfall der Enzymaktivität wieder ein Anstieg auf, der durch die Vermehrung der speichernden Zellen in anderen Organen zu erklären ist. Mit der Stärkegelelektrophorese konnte CZITOBER das Enzymgemisch der sauren Phosphatase in fünf verschiedene Fraktionen aufteilen. Eine dieser Fraktionen, die sich durch eine sehr geringe Wanderungsgeschwindigkeit auszeichnet, scheint für den Morbus GAUCHER typisch zu sein (12,28,52,53).

Trotz dieser Differenzierbarkeit bleibt die Ursache der Aktivitätserhöhung der sauren Phosphatase unbekannt. Ebenso unklar ist auch die Aktivitätserhöhung der "converting-enzymes" von Angiotensin bei Morbus GAUCHER, die erst vor kurzem von LIEBERMANN und BEUTLER erkannt wurde (67).

Die Bestimmung der Glukozerebrosidase in präparierten Leukozyten, kultivierten Fibroblasten und anderem Gewebe ist eine wertvolle Methode zur Sicherung der Diagnose. ÖCKERMANN führte hierfür an Stelle des C_{14}-markierten Glukozerebrosids das 4-Methyl-umbelliferyl-beta-D-glukopyranosid als Substrat ein. Dieses künstliche

Substrat ist leichter herstellbar. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, ist bei diesen Untersuchungen das pH-Optimum der Glukozerebrosidase zu beachten (11,48,87).

3.1.7. Therapie

Bisher gibt es keine erfolgreiche Therapie des Morbus GAUCHER. Bei starker mechanischer Behinderung durch den Milztumor sowie bei stärkerer Blutungsneigung ist die S p l e n e k t o m i e indiziert. MATOTH lehnt diese Maßnahme ab, wenn die Thrombozytenzahl über 100 x $10^3/mm^3$ liegt und nur geringe Blutungsneigung besteht.

Durch die Splenektomie ist die Krankheit natürlich nicht geheilt, sondern es können nach einiger Zeit eine Lebervergrößerung und Skelettveränderungen größeren Ausmaßes entstehen. Auch ohne Splenektomie muß jedoch mit diesen Veränderungen gerechnet werden. Die Aktivität der sauren Phosphatase geht nach der Splenektomie anfänglich zurück, steigt aber im allgemeinen dann wieder an (42,74).

Eine weitere symptomatische Behandlung besonders bei ausgeprägten Schmerzen durch Knochenbefall ist die lokale Gabe von Kortikosteroiden. Die Röntgenbestrahlung des Skeletts und der Milz wird heute nicht mehr durchgeführt, da die GAUCHER-Zellen sich als strahlenresistent erwiesen haben (5,42).

Durch die Entdeckung des Enzymdefektes bieten sich zusätzliche Behandlungsmöglichkeiten an. BRADY konnte durch die Gabe von gereinigter plazentarer Glukozerebrosidase einen deutlichen Rückgang des Glukozerebrosids der Leber und der Erythrozyten der Patienten nachweisen (17,88).

3.2. Kasuistiken

3.2.1. Bei der 55-jährigen Patientin M.E. wird 1958 ein Morbus GAUCHER durch ein Sternalpunktat mit Nachweis typischer GAUCHER-Zellen erkannt. Zu diesem Zeitpunkt liegen ein großer Milztumor und eine hämorrhagische Diathese vor (Abbildungen Nr. 15 und 16).

In den folgenden Jahren nimmt der Milztumor an Größe ungewöhnlich zu. Die Behandlung des Grundleidens erfolgt jahrelang mit Kortikosteroiden. Zusätzlich machen sich erhebliche Schmerzen besonders im Bereich der Lendenwirbelsäule bemerkbar, als deren Ursache eine Fraktur des ersten Lendenwirbelkörpers bei ausgeprägter Osteoporose angenommen wird.

1969 erfolgt stationäre Aufnahme in die Medizinische Poliklinik der Universität Würzburg (JNr. 24/69 A). Während des Krankenhausaufenthaltes treten Zeichen eines akuten Abdomens auf, die auf einen Milzinfarkt mit Perisplenitis zurückgeführt werden. Die Röntgenuntersuchung zeigt multiple Verkalkungen in der vergrößerten Milz sowie subphrenisch einen verkalkten Ringschatten, der dem oberen Milzpol zugeordnet wird. Serologisch wird eine Echinokokkus-Zyste ausgeschlossen.

Außerdem besteht eine Linksherzinsuffizienz, die unter der Therapie mit Digitalis, Saluretika und Diät kompensiert werden kann. An den Konjunktiven beider Augen sind pinguekulaartige Veränderungen sichtbar (Abbildung Nr. 17). Ende 1969 stirbt die Patientin unter den Zeichen eines Herz- und Kreislaufversagens .

Abbildung Nr. 15 Hautblutungen bei Morbus GAUCHER; Patientin M.E.

(Die Abbildungen Nr. 15 bis 19 wurden uns freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. Franke, Medizinische Poliklinik der Universität Würzburg überlassen)

Abbildung Nr. 16 Hautblutungen bei Morbus GAUCHER;
Patientin M.E.

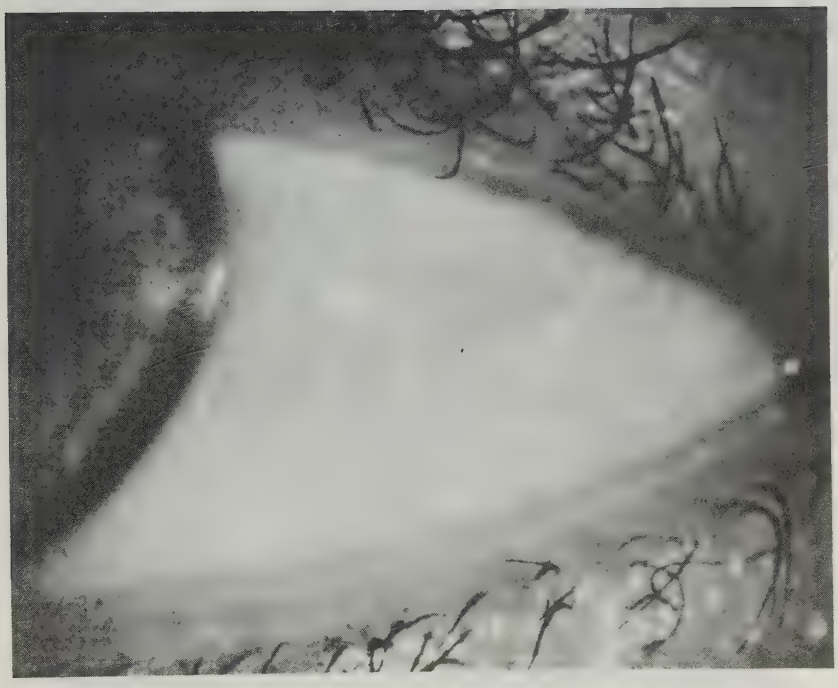


Abbildung Nr. 17 Pinguekulaartige Veränderungen bei Morbus GAUCHER; Patientin M.E.

Sektionsbefund (Pathologisches Institut der Universität Würzburg, Direktor: Prof. Dr. Altamnn; S-Nr. 880/69): Die Milz ist mit einem Gewicht von 3940 g auf das 25-fache ihres Normalgewichtes vergrößert und enthält diffus zahlreiche GAUCHER-Zellen (Abbildung Nr. 18). Die Lymphfollikel sind subtotal verdrängt. Außerdem zeigt die Milz großflächige N rbeneinziehungen, verfettete Bezirke und tischtennisballgroße, scharf begrenzte Verkalkungen (Abbildung Nr. 19). In den GAUCHER-Zellen sowie den Zellen des retikulo-histiozytären Systems ist diffus feinkörnig Eisen abgelagert.

Die Leber ist mit einem Gewicht von 2495 g auf das 1,5 - fache ihres Normalgewichtes vergrößert. Sie enthält besonders zentrolobulär, aber auch in den Periportalfeldern einzelne sowie in Gruppen liegende GAUCHER-Zellen. Es besteht eine deutliche Siderose der peripheren Leberepithelien und der Sternzellen.

Im Knochenmark der Wirbelkörper, des Sternums und des Femurs finden sich verstreut GAUCHER-Zellen.

Die Nebenniere ist durch die langjährige Kortikosteroidmedikation ausgeprägt atrophiert, und die Knochen sind hochgradig osteoporotisch verändert. Das Herzskelett ist stark verkalkt, und im Bereich des linken Ventrikels findet sich eine permurale Verkalkung.

Eine Herzinsuffizienz bei Koronarsklerose und allgemeiner ausgeprägter Arteriosklerose war Todesursache.

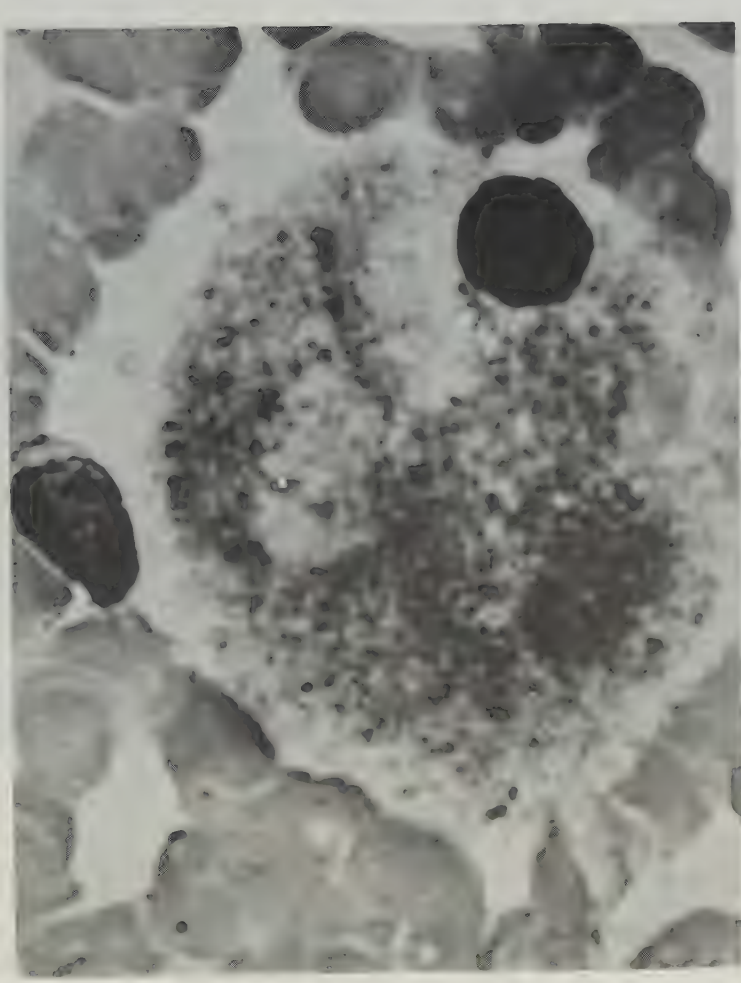


Abbildung Nr. 18 Typische GAUCHER-Zelle im Ausstrich eines Sternalpunktats bei Morbus GAUCHER; Patientin M.E.

Abbildung Nr. 19 Tischtennisballgroßer Verkalkungsherd im oberen Milzpol bei Morbus GAUCHER; Patientin M.E.

3.2.2. Die 31-jährige Patientin (S.E., JNr. 412/72 B) kommt im August 1972 in die Medizinische Poliklinik der Universität Würzburg zur Abklärung einer T h r o m b o - z y t o p e n i e .

Anamnese: Seit ihrer Kindheit neigt die Patientin zu Nasenbluten und blauen Flecken. Seit mehreren Jahren ist sie wegen einer Neuropsychopathie in neurologisch-psychiatrischer Behandlung. Seit der Menarche bestehen Nervosität, Unruhegefühl, Magenbeschwerden und nächtliche Angstzustände. Anfang 1972 Hepatitis (Australia-Antigen negativ).

Befund: Die Patientin befindet sich in gutem allgemeinen und körperlichen Zustand. Bei positivem RUMPEL - LEEDE'-Zeichen finden sich Petechien im Bereich der oberen Extremitäten, sowie Hämatome an früheren Injektionsstellen. Im rechten Oberbauch besteht ein mäßiger Druckschmerz mit Ausstrahlung in den Rücken. Außer einer diffusen Struma ist sonst kein pathologischer klinischer Befund zu erheben.

Die Thrombozytenzahl beträgt 15,4 x $10^3/mm^3$ (normal: 150-300 x $10^3/mm^3$). Blutbild und Differentialblutbild sind unauffällig. Die Gerinnungsanalyse ergibt eine Verlängerung der Blutungszeit nach DUKE (10 min.; normal: 5-7 min.) und der Thromboplastinzeit nach Quick (64 %) sowie eine Erniedrigung der Faktoren I = Fibrinogen (0,03 ml Niederschlag bei Hitzefällung; normal: 0,04-0,07 ml) und V = Proakzelerin (63 %). Das Thrombelastogramm zeigt deutliche pathologische Befunde im Sinne einer Thrombopathie. Gerinnungszeit, partielle Thromboplastinzeit, Euglobulinlysezeit, Thrombinzeit und die übrigen Gerinnungsfaktoren sind im Normalbereich. Auch die weiteren klinisch-chemischen Parameter sowie die Serumeiweißelektrophorese sind normal.

Das Sternalmark zeigt reichlich Megakaryozyten bei einem sonst regelrechten Befund (Medizinische Poliklinik der Universität Würzburg, Befund Nr. K 2506). Elektrokardiogramm und Röntgenaufnahmen des Magen-Darm-Traktes und der Gallenblase lassen keine pathologischen Veränderungen erkennen. Das Szintigramm von Leber und Milz stellt keine sicheren Speicherausfälle und keine Organvergrößerungen dar (Abbildung Nr. 20).

Verlauf: Die Behandlung erfolgt mit Leberschonkost, einem Pankreasenzympräparat (Pankreon forte), einem Multivitaminpräparat (Multibionta), Glukokortikoiden (40 mg Urbason) und gerinnungsaktivem Lipidthromboplastin (Tachostyptan). Als die Thrombozyten auf 5 x $10^3/mm^3$ abfallen, wird die Glukokortikoiddosis auf 60 mg erhöht, sodaß ein Wiederanstieg der Thrombozyten auf 20-30 x $10^3/mm^3$ resultiert.

Da sich unter dieser Therapie kein Erfolg abzeichnet, wird die Patientin unter der Verdachtsdiagnose einer idiopathischen Thrombozytopenie (Morbus WERLHOF) an die Universität Ulm zur weiteren Abklärung überwiesen. Die thrombozytokinetischen Untersuchungen ergeben eine extrem stark verkürzte Halbwertszeit der Thrombozyten (Cr_{51}-markiert) von 31 Minuten (normal: 3-6 Tage) bei bevorzugtem Abbau in der Milz.

Daher wird Ende 1972 die Splenektomie durchgeführt, die zu einem Thrombozytenanstieg auf 325 x $10^3/mm^3$ führt. Die 140 g schwere exstirpierte Milz hatte histologisch den gewohnten feingeweblichen Aufbau. Auffallend ist ein Reichtum an vergrößerten Retikulumzellen, die ein schaumiges Zytoplasma besitzen und die in der Sudanfärbung sich als stark lipidbeladene Zellen darstellen (GAUCHER-Zellen) (Medizinisch-Naturwissenschaftliche Hochschule Ulm, Abteilung für Pathologie I, Leiter: Prof. Dr. Haferkamp; Befundbericht v. 8.12.72, Prof. Dr. Schäfer).

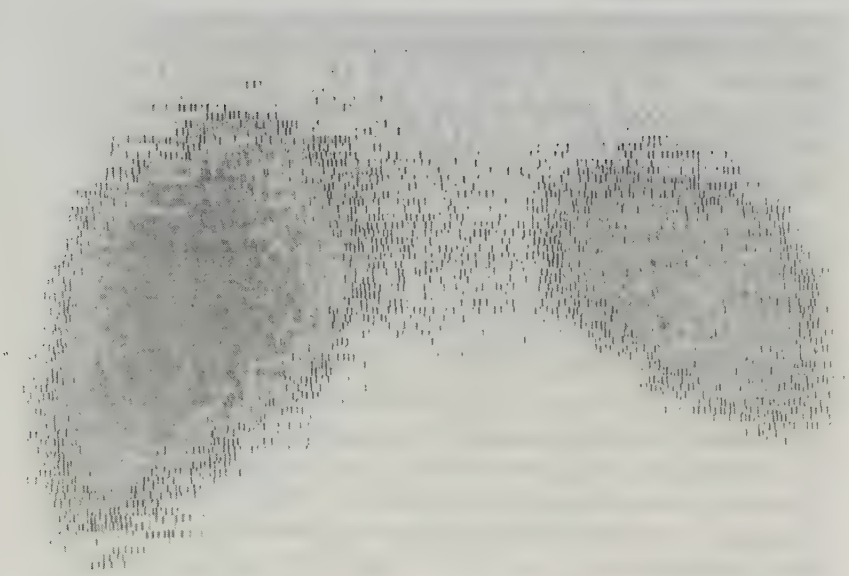


Abbildung Nr. 20 Fehlen einer Organvergrößerung im Szintigramm von Milz und Leber bei Morbus GAUCHER (chronisch-"adulte" Verlaufsform); Patientin S.E.

(Die Abbildung Nr. 20 wurde uns freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. Börner, Institut für Nuklearmedizin der Universität Würzburg, überlassen)

3.3. Diskussion

Bei den beiden vorliegenden Fällen von Morbus GAUCHER standen eine h ä m o r r h a g i s c h e D i a t h e s e mit Nasenbluten, Petechien und Ekchymosen im Vordergrund des Krankheitsbildes. Dennoch unterscheiden sie sich in wesentlichen Punkten voneinander.

Im ersten Fall lag das typische Bild einer chronischen Verlaufsform des Morbus GAUCHER vor. Der Verlauf der Erkrankung war wenig progredient, neurologische Störungen traten nicht auf, und die Erstmanifestation war erst im höheren Lebensalter.

Eine S p l e n o m e g a l i e bestand als weiterer klinischer Hauptbefund neben der hämorrhagischen Diathese. Die zunehmende Organgröße verursachte beträchtliche, regressive Veränderungen und Beschwerden (Abbildung Nr.19). Das durchschnittliche Milzgewicht bei Erwachsenen mit Morbus GAUCHER beträgt nach PICK 2700 g (Normalgewicht der Milz: 150-170 g). Die Milz unserer Patientin wog dagegen fast 4000 g (89,101).

Das Knochenmark war zum Teil durch GAUCHER-Zellen verdrängt. Diese beiden Faktoren, Hyperspleniesyndrom und Knochenmarksverdrängung, verursachen gemeinsam die Blutbildveränderungen beim Morbus GAUCHER. Da uns nur beschränkt krankengeschichtliche Unterlagen zur Verfügung standen, können wir auf die Veränderungen des Blutbildes nicht näher eingehen.

Weiterhin fielen die p i n g u e k u l a a r t i g e n Veränderungen im sklero-kornealen Übergangsbereich auf, die Hinweischarakter für den Morbus GAUCHER haben (Abbildung Nr. 17). Die ausgeprägte Osteoporose mit den Beschwerden ist sowohl auf die Grundkrankheit als auch auf

die langjährige Steroidtherapie. Trotz mehrerer hinweisender Befunde wurde die Diagnose erst durch den Nachweis der pathognomischen GAUCHER-Zellen im Sternalpunktat gesichert.

Es ergaben sich somit diagnostisch in diesem Fall keine großen Probleme. In der Abbildung Nr. 21 sind die typischen Befunde, die uns die Diagnosestellung erleichterten, zusammengefaßt.

- Hämorrhagische Diathese
- Hepatosplenomegalie
- Pinguekulaartige Veränderungen
- Knochenschmerzen
- GAUCHER-Zellen im Knochenmark

Abbildung Nr. 21 Typische Befunde einer chronischen Form des Morbus GAUCHER; Patientin M.E.

In unserem zweiten Fall dagegen hatten wir erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Ungewöhnlicherweise konnten außer der hämorrhagischen Diathese durch Thrombozytopenie k e i n e weiteren pathologischen Befunde erhoben werden. Da das Sternalmark außer einer gesteigerten Megakaryozytopoese keine pathologischen Veränderungen zeigte, und wegen der Blutungsgefahr keine Milzpunktion durchgeführt wurde, konnte die Diagnose erst nach Splenektomie durch den Nachweis der typischen GAUCHER-Zellen in der Milz gestellt werden.

Die Splenomegalie mit ihren konsekutiven Veränderungen des Blutbildes ist meistens Leitsymptom der chronischen Form des Morbus GAUCHER. Die Organgröße kann als Maßstab für den Schweregrad der Erkrankung betrachtet werden. MATOTH vermutet, daß viele leichtere Fälle ohne Milzvergrößerung überhaupt nicht erkannt werden und daß ihre Zahl wahrscheinlich größer ist als die der diagnostizierten Fälle von Morbus GAUCHER (74).

In der Literatur werden nur wenige Fälle mit fehlender Milzvergrößerung beschrieben. SCHETTLER und KAHLKE berichten in ihrer Übersichtsarbeit 1967 von nur zehn bekannten derartigen Fällen. Die Krankheit machte sich fast ausschließlich erst in höherem Lebensalter bemerkbar und äußerte sich u.a. in einer Anämie (bei Knochenmarksbefall), jedoch nicht in einer Thrombozytopenie. Diese Tatsache unterstreicht nach GEERLING die Bedeutung der Splenomegalie für das Vorkommen einer Thrombozytopenie beim Morbus GAUCHER (39,101).

Eine Thrombozytopenie ohne Anämie und Leukozytopenie - wie in dem vorliegenden Fall - kommt beim Morbus GAUCHER nur sehr selten vor. Meistens liegt wegen der Milzvergrößerung und des Knochenmarkbefalls eine Panzytopenie vor, die dann schließlich über interkurrente Infekte zum Tode führt (112).

Obwohl die Diagnose des Morbus GAUCHER durch die Splenektomie mit dem Nachweis der pathognomischen Zellen gesichert ist, bleibt die Frage offen, ob nicht zusätzlich eine idiopathische, thrombozytopenische Purpura (Morbus WERLHOF) besteht. Dieser Zweifel stützt sich auf die Tatsache, daß zum einen die asplenomegale Form sowie eine Thrombozytopenie ohne Anämie und Leukozytopenie beim Morbus GAUCHER sehr selten sind, und daß zum anderen

die beschriebenen Fälle von Asplenomegalie erst in höherem Lebensalter auftraten. De VRIES und IZAK haben in diesem Zusammenhang einen ähnlichen Fall beschrieben (112).

Leider wurde die Bestimmung der sauren Phosphatase im Serum vor der Splenektomie nicht durchgeführt. Eine Aktivitätserhöhung kann nämlich ein wichtiger diagnostischer Hinweis für den Morbus GAUCHER sein. Das oft beobachtete initiale Überschießen der Thrombozyten über den Normbereich hinaus konnte nach der Splenektomie nicht verifiziert werden (102,117).

Normalerweise treten neurologische und psychische Störungen nur bei der frühinfantil-malignen, evtl. auch bei der subakut-juvenilen Form des Morbus GAUCHER auf. Bei der chronischen Form wurde bisher kein Fall einer Beteiligung des Zentralnervensystems beobachtet. Die Frage, ob die Neuropsychopathie unserer Patientin mit dem Morbus GAUCHER in Zusammenhang zu bringen ist, bleibt ungeklärt (101).

Zusammenfassend läßt sich folgendes feststellen:
Obwohl der Morbus GAUCHER eine seltene Stoffwechselerkrankung ist, sollte er bei h ä m o r r h a g i s c h e r D i a t h e s e infolge Thrombozytopenie auch dann in die differentialdiagnostischen Erwägungen einbezogen werden, wenn weitere typische Befunde wie Splenomegalie, pinguekulaartige Veränderungen und zusätzliche Blutbildveränderungen fehlen. Die Bestimmung der s a u r e n P h o s p h a t a s e und eine genaue Untersuchung des Sternalmarks auf G A U C H E R - Z E L L E N sind für die Diagnosestellung wichtig, da eine Milzpunktion wegen der Blutungsneigung oft kontraindiziert ist.

4. Histiozytosis X unter besonderer Berücksichtigung des Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN

4.1. Beschreibung des Krankheitsbildes

4.1.1. Historischer Überblick

Die Krankheit wurde 1893 zum ersten Mal von HAND beobachtet, SCHÜLLER fügte 1916 einen Bericht weiterer Fälle hinzu. CHRISTIAN stellte 1920 die klassische Symptomentrias der Erkrankung auf: Exophthalamus, Diabetes insipidus, Knochenveränderungen. Die Krankheit erhielt 1929 durch ROWLAND ihren Namen: Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN.

Da bei dieser Erkrankung sowie beim Morbus ABT-LETTERER-SIWE und dem eosinophilen Granulom ein gemeinsamer, pathohistologischer Grundprozeß vermutet wird, faßte 1953 LICHTENSTEIN die drei Krankheitsbilder zusammen und bezeichnete sie als Histiozytosis X (25,46,64,97,104).

4.1.2. Morphologie, Biochemie und Pathogenese der histiozytären Granulome

Gemeinsame Grundlage der drei Formen der Histiozytosis X ist die Entwicklung von Granulomen durch Proliferation von Zellen des retikulo-histiozytären Systems. Wir unterscheiden hierbei vier Entwicklungsphasen, wie die Abbildung Nr. 22 veranschaulicht.

Jede Form der Histiozytosis X ist durch ein Verweilen in einer dieser morphologischen Entwicklungsphasen gekenn-

zeichnet. Bei dem akut verlaufenden Morbus ABT-LETTERER-SIWE reicht die Entwicklung der Granulome meistens nicht über die erste histiozytäre Phase hinaus. Beim eosinophilen Granulom dagegen steht die starke Vermehrung der eosinophilen Leukozyten im Vordergrund. Es kann sich nach langem Verlauf jedoch auch fibrös verändern oder in die xanthomatöse Form, den Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN übergehen. Dieser zeichnet sich histopathologisch besonders durch die lipidspeichernden Zellen (Xanthom- oder Schaumzellen) aus. Diese Schaumzellen treten nach WALGREN erst ab einer Krankheitsdauer von über drei Monaten auf (8,36, 114,120).

Bisweilen können die einzelnen histologischen Bilder auch nebeneinander bestehen, sodaß dann histologisch oft keine Unterscheidung der drei klinischen Formen möglich ist .

Histiozytäre Phase:	Proliferation von Histiozyten
Eosinophile Phase:	lokale Vermehrung von eosinophilen Leukozyten
Xanthomatöse Phase:	Entstehung von lipidbeladenen Schaumzellen
Fibröse Phase:	Umwandlung in fibröses Gewebe

Abbildung Nr. 22 Entwicklungsphasen der Granulomentstehung bei Histiozytosis X

In der Abbildung Nr. 23 sind sowohl die Eigenständigkeit der verschiedenen pathomorphologischen Veränderungen als auch deren Überschneidungen bei den drei Formen der Histiozytosis X dargestellt.

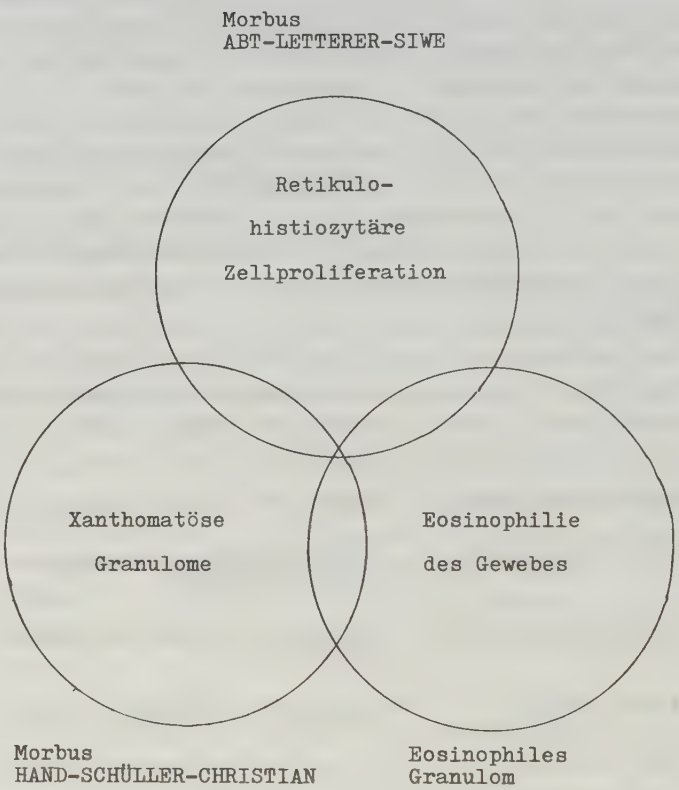


Abbildung Nr. 23 Pathomorphologische Veränderungen bei Histiozytosis X und ihren drei Verlaufsformen (64)

Es gibt grundsätzlich zwei verschiedene Arten der zellulären Lipidablagerung, die univakuolige (z.B. bei der Fettleber) und die plurivakuolige Zellverfettung. Letztere verursacht eine Zytoplasmastruktur, die feinporigem Schaum ähnlich sieht und die auch bei den Xanthomzellen der Histiozytosis X zu finden ist. Die abgelagerten Lipide bestehen hauptsächlich aus Cholesterin, wobei besonders die mit ungesättigten Fettsäuren veresterte Form am stärksten vermehrt ist. Die Triglyzeride sind im Vergleich zum Normalgewebe erniedrigt (7,51).

Die Entstehung der Xanthomzellen ist noch ungeklärt. Da das Cholesterin im Serum meistens normal ist, ist eine vermehrte Aufnahme der Lipide von extrazellulär nicht anzunehmen. Wahrscheinlich werden die Cholesterinester intrazellulär gebildet, wobei sowohl eine vermehrte Synthese als auch ein verminderter Abbau Ursache der intrazellulären Anreicherung sein können. BAYER nimmt in Analogie zu den anderen Lipidspeicherkrankheiten (Morbus GAUCHER) einen Defekt des die Cholesterinester spaltenden Enzyms an (7,8).

Die Xanthomzelle ist für die Histiozytosis X jedoch nicht spezifisch, sondern kommt auch bei anderen Xanthomatosen vor. In der Tabelle Nr. 7 sind Lokalisation und Entstehung von Xanthomzellen dargestellt.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten tubuläre, quergestreifte Strukturen in den proliferierten Histiozyten. Sie sind auch in den LANGERHANS-Zellen der normalen Epidermis nachweisbar, lassen sich aber zytochemisch von diesen unterscheiden (86,110,118).

Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt. Verschiedene Theorien sind hierzu aufgestellt worden, die von einer bakteriellen, viralen oder allergischen Genese bzw. von einer neoplastischen Natur der Krankheit ausgehen (8,110).

1. Mono- oder oligotopes Auftreten ("lokalisiert"):

1.1. Lokale Resorption von Lipoiden aus dem Gewebezerfall:
Pseudoxanthomatöses Granulationsgewebe

1.2. Durch regressive Veränderungen in Tumoren:
Xanthomatöse Geschwülste

2. Polytopes Auftreten ("systematisiert"):

2.1. Resorption von Cholesterin aus dem Serum:
Hypercholesterinämische Xanthomatosen

2.2. Gesteigerte Cholesterinsynthese oder verminderter Cholesterinabbau in den Zellen als Ausdruck einer fermentativen Stoffwechselstörung:
Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN

Tabelle Nr. 7 Entstehung und Lokalisation von Schaumzellen (51)

4.1.3. Einteilung der Histiozytosis X

Histiozytosis X ist die zusammenfassende Bezeichnung für mehrere klinische Krankheitsbilder, die durch ein gemeinsames morphologisches Merkmal, die histiozytäre Proliferation mit Granulombildung bestimmt sind. Wir kennen heute drei verschiedene Verlaufsformen der Histiozytosis X. Sie unterscheiden sich durch das Manifestationsalter, die Organbeteiligung und den Schweregrad der Erkrankung sowie durch das histologische Bild der Granulome.

- Eosinophiles Granulom
- Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN
- Morbus ABT-LETTERER-SIWE

Nicht nur histologisch, sondern auch klinisch bestehen oft Übergänge zwischen den drei Formen, sodaß zusätzlich atypische Krankheitsbilder vorkommen.

Die zusammenfassende Bezeichnung Histiozytosis X, die von LICHTENSTEIN geprägt wurde, ist heute weitgehend anerkannt. Dennoch gibt es hierfür sowie für die einzelnen Verlaufsformen noch verschiedene Synonyma. Sie sind in der Tabelle Nr. 8 zusammengefaßt (8,92,108).

4.1.4. Organbefall

Die Granulombildung in der Spongiosa des K n o c h e n s verursacht eine Durchblutungsstörung mit nachfolgender Nekrose (Osteolyse). Die platten Knochen werden bevorzugt befallen, besonders der Schädel. Röntgenologisch zeigt sich dann ein sog. Landkartenschädel. Die Granulome können auch in die Dura eindringen.
Osteolytische Herde des Ober- und des Unterkiefers können Zahnausfall verursachen. Selten entstehen pathologische

1. Generelle Bezeichnungen :

- Histiozytosis X
- Retikuloendotheliose
- LETTERER-CHRISTIAN'sche Erkrankung
- Histiozytäres Granulom
- Systemische retikuloendotheliale Granulomatose

2. Akute Formen :

- Morbus ABT-LETTERER-SIWE
- Aleukämische Retikulose
- Akute kindliche Retikuloendotheliose
- Maligne Retikuloendotheliose
- Maligne histiozytäre Retikulose
- Nicht lipoide Histiozytose
- Histiomonozytäre Retikulose
- Akute histiomonozytäre Retikulose
- Akute disseminierte Retikuloendotheliose

3. Chronische Formen :

3.1. Mit Cholesterineinlagerung

- Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN
- CHRISTIAN'sche Erkrankung
- Lipoidgranulomatose
- Morbus SCHÜLLER-CHRISTIAN
- Normocholesterinämische Xanthomatose

3.2. Eosinophile Infiltration

- Eosinophiles Granulom
- Solitäres Knochengranulom

Tabelle Nr. 8 Synonyme Krankheitsbezeichnungen der Histiozytosis X und ihrer Formen (92)

Frakturen durch den Befall der großen Röhrenknochen, des Beckens oder der Rippen (8,92).

E x o p h t h a l a m u s und Augenmotilitätsstörungen können durch retrobulbäres Granulationsgewebe oder durch Einbruch des knöchernen Orbitadaches entstehen (8,92).

Weiterhin können granulomatöse Infiltrate im Bereich des hypothalamo-hypophysären Systems einen D i a b e t e s i n s i p i d u s und weitere Insuffizienzerscheinungen wie Minderwuchs, gonadotropen Infantilismus u.a. hervorrufen. Röntgenologisch erfaßbare Veränderungen der Sella turcica brauchen hierbei nicht vorzuliegen. Der Hypophysenvorderlappen ist meistens nicht beteiligt (8,96).

Auch an der H a u t ist durch histiozytäre Infiltrate mit Veränderungen zu rechnen. Diese kommen entweder in Form petechialer Hautblutungen oder als fleckförmige bzw. kleinpapulöse Effloreszenzen mit Schuppung vor. Diese Hautveränderungen sind meistens am Rumpf lokalisiert (92,93).

Die Beteiligung der L u n g e äußert sich röntgenologisch in einer diffusen Infiltration mit retikulonodulärer Zeichnung. Klinisch fehlen häufig initiale Symptome trotz pathologisch veränderter Lungenfunktion. Später entstehen Dyspnoe, Husten und Schmerzen bei der Atmung sowie eine Lungenfibrose und ein Cor pulmonale (59,92,110).

Lymphknoten (besonders die der vorderen Halsregion), Milz und Leber sind bisweilen vergrößert. Typische Veränderungen des Blutbildes sowie der üblichen Laborparameter fehlen. Häufig kann, besonders bei jüngeren Patienten, eine chronische Mittelohrentzündung als Komplikation auftreten (8,92).

4.1.5. Besonderheiten im klinischen Verlauf

Das e o s i n o p h i l e G r a n u l o m zeichnet sich besonders durch den Knochenbefall aus. In zwei Drittel der Fälle finden sich nur Einzelherde, in einem Drittel multiple Herde. Die anderen Organe sind im allgemeinen nicht verändert.

Die Erkrankung tritt am häufigsten zwischen dem 5. und 16. Lebensjahr auf. Die Prognose ist gut, zumal Spontanremissionen beobachtet werden (8,36).

Der Morbus H A N D - S C H Ü L L E R - C H R I S T I A N dagegen weist einen Befall mehrerer Organe auf. Er ist typischerweise durch die klassische Symptomentrias Knochenläsionen, Exophthalamus und Diabetes insipidus gekennzeichnet. Die Knochenveränderungen treten in der Regel polyzentrisch auf.

Veränderungen der Haut und der Lunge sind weitere Symptome, die bisweilen schon zu Erkrankungsbeginn dominieren können. Eine Otitis media wurde von AVERY in fast 50 % seiner Fälle von Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN beobachtet. Vergrößerungen von Leber, Milz und Lymphknoten fehlen im allgemeinen.

Die Erkrankung beginnt meistens zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr. Die Prognose ist nicht so günstig wie die des eosinophilen Granuloms. Bei Beteiligung der Lunge, bei Hypophysenzerstörung durch Granulationsgewebe oder bei Generalisation der Krankheit gilt die Prognose als schlecht (3,8,110).

Der Morbus A B T - L E T T E R E R - S I W E ist dagegen eine Erkrankung, die bei multipler Organbeteiligung bald zum Tode führt. Die Erkrankung manifestiert sich schon

im Säuglingsalter und gleicht bei schwerer Störung des Allgemeinbefindens einem septischen Zustand mit Fieber, Hepatosplenomegalie, hämorrhagischer Diathese und Anämie. Die Haut ist fast immer verändert. Auch eine Vergrößerung der Lymphknoten sowie Lungenveränderungen gehören zum typischen Krankheitsbild. Knochenveränderungen sind weniger häufig (8,32,109).

In der Abbildung Nr. 24 sind die typischen klinischen Unterschiede der drei Krankheitsformen noch einmal dargestellt.

4.1.6. Diagnose

Die Diagnose des Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN bzw. die der anderen beiden Formen der Histiozytosis X muß klinisch gestellt werden. Das Labor kann im allgemeinen keine diagnostischen Hinweise geben. Die Verdachtsdiagnose kann durch eine Probeexzision eines Knochenherdes, der Haut oder eines Lymphknotens gesichert werden. Wir weisen jedoch auf die oben genannten Schwierigkeiten bei der histologischen Einordnung des Biopsiebefundes hin.

4.1.7. Therapie

Einzelherde des eosinophilen Granuloms werden meistens operativ entfernt. Bei multipler Herdlokalisation erfolgt eine Strahlentherapie mit einer Dosis von 300-600 R, da die Granulationsherde sehr strahlensensibel sind. Nur wenn eine Operation nicht möglich ist und eine Strahlen- oder Glukokortikoidtherapie ohne Erfolg bleiben, kann eine zytostatische Therapie indiziert sein. Wegen der hohen Spontanremissionsrate ist jedoch Zurückhaltung geboten.

Krankheitsformen	Bevorzugtes Alter	Verlauf	Prognose	Organbefall
Morbus ABT-LETTERER-SIWE	Säuglinge	Akut septisches Krankheitsbild	tödlich	Leber, Milz, Lymphknoten, Haut
Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN	Kleinkinder, Jugendliche	subakut bis chronisch	nicht unbedingt tödlich	Skelett, Haut, Lungen
Eosinophiles Granulom	Kleinkinder, Jugendliche	chronisch	Tendenz zur Selbstheilung	Skelett

Abbildung Nr. 24 Klinische Unterscheidung der drei Formen der Histiozytosis X (64)

Beim Morbus A B T - L E T T E R E R - S I W E hat sich die Therapie mit Zytostatika und evtl. Glukokortikoiden durchgesetzt. Hier wird besonders die zytostatische Kombinationstherapie mit hoher initialer Dosierung empfohlen.

Im Gegensatz zu den beiden anderen Formen der Histiozytosis X gibt es heute noch keine einheitlichen Ansichten über die erfolgreichste Therapie des Morbus H A N D - S C H Ü L L E R - C H R I S T I A N . Die Beurteilung von Therapieerfolgen wird oft durch das Vorliegen von mehreren, gleichzeitig angewandten Behandlungsmethoden, sowie durch die Möglichkeit einer Spontanremission erschwert. Gerade wegen dieser Spontanheilungen wird die Indikation zur zytostatischen Therapie immer wieder in Frage gestellt.

Zytostatika erster Wahl sind Vinblastinsulfat und Cyclophosphamid, Zytostatika zweiter Wahl sind Chlorambucil, 6-Mercaptopurin und Vincristin.

Einige Autoren empfehlen die therapeutische Röntgenbestrahlung vor Anwendung der Zytostatikatherapie. Sie ist bei multipler Herdlokalisation jedoch nur beschränkt anwendbar. Hautveränderungen und Lungeninfiltrate sind durch Röntgenstrahlen kaum beeinflußbar. Auch der Exophthalamus und der Diabetes insipidus bleiben unverändert, sodaß dann nur die Therapie mit Glukokortikoiden allein oder in Kombination mit Zytostatika übrig bleibt (24,31,36,118).

4.2. Kasuistik

Die 15-jährige Patientin (B.E., JNr. 2017/74 B) kommt Ende 1973 mit den Zeichen eines iatrogenen CUSHING-Syndroms in die Medizinische Poliklinik der Universität Würzburg zur Therapieeinstellung bei bereits bekanntem Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN.

Anamnese: Nach regelrechter Geburt und postnataler Entwicklung erkrankt die Patientin mit drei Jahren an Poliomyelitis. Mit elf Jahren fällt eine erweiterte rechte Lidspalte auf. Das Kind wird daher in der Kinderklinik der Universität Würzburg untersucht.

Bei gutem Allgemeinzustand sind die sichtbaren Schleimhäute gut durchblutet. Es bestehen keine Anämie, keine Hauteffloreszenzen und keine vergrößerten Lymphknoten. Im rechten temporo-parieto-okzipitalen Bereich der Schädelkalotte befindet sich ein bis fünfmarkstückgroßer Defekt, der durch die Haut tastbar und druckindolent ist.

Bei normalem Visus, Augeninnendruck und uneingeschränkter Augenmotilität ist ein Exophthalamus des rechten Auges erkennbar. Lungen- und Herzbefund sind regelrecht, Milz und Leber sind nicht wesentlich vergrößert. Die Blutsenkung ist mit 55/80 mm n.W. beschleunigt. Das Differentialblutbild zeigt eine leichte Plasmozytose. IgA und IgM sind stark erhöht. Ansonsten sind die klinisch-chemischen Parameter regelrecht.

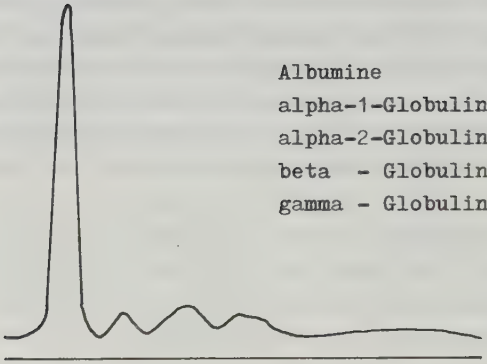
Die Röntgenaufnahmen des Schädels zeigen multiple osteoklastische Knochenbezirke (Landkartenschädel). Auch im Bereich der rechten Beckenschaufel sowie des rechten Oberschenkels finden sich multiple Aufhellungsbezirke. Die Cristapunktion läßt reichlich Plasmazellen erkennen.

Auf Grund dieser Befunde wird die Verdachtsdiagnose Histiozytosis X oder Plasmozytom gestellt. Die Probeexzision aus der Schädelkalotte bestätigt histologisch die Verdachtsdiagnose Histiozytosis X (Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN). Mäßige Fibrosierung, eosinophile Granulozyten sowie histiozytäre Zellelemente, deren Zytoplasma optisch stark verdünnt erscheint, sind nachweisbar (Befund des Pathologischen Instituts der Universität Würzburg, Direktor: Prof. Dr. Altmann; Einlauf-Nr. 3376/70).

Die Behandlung erfolgt initial mit Glukokortikoiden (Decortin) und Vincristin, ohne daß eine signifikante Besserung erreicht werden kann. Diese tritt jedoch nach sechswöchiger Therapie mit Glukokortikoiden und Methotrexat ein. Die osteolytischen Herde der Schädelkalotte haben sich verkleinert. Als die Patientin Ende 1973 die Medizinische Poliklinik der Universität Würzburg konsultiert, besteht eine Therapie mit Glukokortikoiden (150 mg Decortin) und Cyclophosphamid (150 mg Endoxan).

Befund: Bei der klinischen Untersuchung befindet sich die Patientin in schlechtem Allgemeinzustand. Sie hat ein Vollmondgesicht, die Haut ist blaß, die Skleren sind ikterisch verfärbt. Der Exophthalamus rechts ist deutlich erkennbar. An der Oberlippe und der Nase finden sich herpetiform angeordnete Bläschen. Ansonsten sind klinisch keine pathologischen Befunde zu erheben.

Die Blutsenkung ist mit 50/88 mm n.W. beschleunigt. Das Blutbild zeigt eine normochrome Anämie: Erythrozyten $3,9 \times 10^6/mm^3$ (normal: $4,2\text{-}5,4 \times 10^6/mm^3$), Hämoglobin 11,5 g/100 ml (normal: 12-16 g/100 ml), Hämatokrit 35,5 % (normal: 37-47 %), Färbekoeffizient 29,1 pg (normal : 27-31 pg). Es liegt eine Lymphopenie von 9 % bei einer Leukozytenzahl von $5100/mm^3$ (normal: $4800\text{-}10800/mm^3$) vor.



		normal:
Albumine	63,5	57 - 70
alpha-1-Globuline	6,6	2 - 4
alpha-2-Globuline	12,5	4 - 9
beta - Globuline	10,4	7,5 - 11,5
gamma - Globuline	7,0	12 - 19,5

Abbildung Nr. 25 Serumeiweißelektrophorese v. 6.12.73
Patientin B.E. (Angaben in rel.%)

Bei einer Erniedrigung des Gesamteiweißes auf 5,7 g/100 ml (normal: 6-8 g/100 ml) besteht eine Dysproteinämie mit Erhöhung der alpha-1- und alpha-2-Globuline sowie Erniedrigung der gamma-Globuline (Abbildung Nr. 25).
In der Immunelektrophorese sind IgA (78 mg/100 ml; normal: 150-250 mg/100 ml) und IgG (516 mg/100 ml; normal: 600-1200 mg/100 ml) erniedrigt.

Gesamtbilirubin (2,8 mg/100 ml; normal: 0,2-1,0 mg/100 ml) und direktes Bilirubin (0,8 mg/100 ml; normal: 0,1-0,36 mg/100 ml) sind erhöht, ebenso LDH (160 W.U.; normal: 30-120 W.U.). Der Blutzucker liegt bei Werten um 160 - 220 mg/100 ml. Ansonsten sind die übrigen klinisch-chemischen Parameter regelrecht.

Auf den Röntgenaufnahmen des Schädels zeigt sich im Vergleich zu den Aufnahmen der Kinderklinik ein deutlicher Rückgang der Defekte (Abbildung Nr. 26). Im Ganzkörperszintigramm sind jedoch im Bereich der Schädelkalotte, des Beckens, des rechten Femurs, sowie beider Knie Herde mit vermehrter Speicherung nachweisbar.

Verlauf: Da bei der Patientin die Nachteile der Zytostatika- und Glukokortikoidtherapie (septisches Fieber, erheblicher Steroiddiabetes, Anämie, Herpes simplex) überwiegen, werden die Zytostatika abgesetzt und die Glukokortikoide bis auf 50 mg jeden 2. Tag reduziert. Unter dieser Therapie sowie einem Antibiotikum und Diabetesdiät klingt der Herpes simplex ab, die Anämie und der Diabetes bilden sich zurück, das subjektive Wohlbefinden bessert sich.

Da die Knochenveränderungen zunächst keine Progredienz erkennen lassen, wird die Zytostatikatherapie nicht wiederaufgenommen. Die Behandlung wird ambulant mit Glukokortikoiden und einem Antibiotikum zur Infektprophylaxe fortgeführt. Der Exophthalamus bleibt bestehen ebenso eine mäßige Dysproteinämie mit Erhöhung der alpha-2-Globuline.

Nachdem sich die Defekte der Schädelkalotte zuerst gebessert hatten, entwickeln sich 1975 neue Herde am Schädel. 1978 sind neue Veränderungen auch im Bereich des rechten Os ileum röntgenologisch erkennbar. Falls die Veränderungen fortschreiten wird eine Strahlentherapie erwogen.

4.3. Diskussion

Ein E x o p h t h a l a m u s des rechten Auges war in dem vorliegenden Fall das erste Zeichen der seltenen Erkrankung. Ansonsten hatte die Patientin keine Beschwerden. Erst bei der klinischen Untersuchung konnte am Schädel ein K n o c h e n d e f e k t entdeckt werden, der sich dann bei der Röntgenuntersuchung als einer von mehreren Herden eines sog. Landkartenschädels herausstellte.

Das dritte klassische Zeichen des Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN, der Diabetes insipidus, lag nicht vor. Tatsächlich besteht die Kombination der drei typischen Symptome nur selten, obwohl sie bei der Beschreibung des Krankheitsbildes immer hervorgehoben wird. Die Symptomentrias kann nur etwa in einem Zehntel der Fälle beobachtet werden. Viel häufiger sind eine Kombination von zwei der drei typischen Zeichen (wie in dem vorliegenden Fall), eine Kombination mit anderen Zeichen oder das Fehlen aller drei klassischen Zeichen bei Vorherrschen anderer Krankheitssymptome (8,65).

Die endgültige Diagnose wird im allgemeinen nicht allein auf Grund des klinischen Bildes, sondern meistens durch histologische Untersuchung von exzidiertem Granulationsgewebe gestellt. In dem vorliegenden Fall ließ das Granulationsgewebe aus dem Knochendefekt der Schädelkalotte verschiedene Entwicklungsstadien erkennen. Entscheidend für die Diagnosestellung war das Vorhandensein von Schaumzellen, die bei der üblichen Präparatfärbung durch Herauslösen des Cholesterins optisch leer erschienen.

Neben diesen Xanthomzellen waren auch fibröse Abheilungsherde, sowie Ansammlungen von eosinophilen Granulozyten

nachweisbar. Diese Tatsache verdeutlicht die bei der Beschreibung des Krankheitsbildes genannten Schwierigkeiten, durch das histologische Bild eine Zuordnung zu einer der drei klinischen Formen der Histiozytosis X vorzunehmen. Erst die klinische Symptomatik zusammen mit dem morphologischen Bild erlauben die Diagnose eines Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN zu stellen. Wegen der therapeutischen Konsequenzen ist eine klare Abgrenzung der drei Verlaufsformen zu fordern (113).

Normale Plasmazellen können im Knochenmark bei Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN vermehrt sein. Auch in anderen Organen wie Herz, Nieren und Tonsillen können plasmazelluläre Infiltrationen nachgewiesen werden. Die Ursache dieser Plasmazellvermehrung ist unbekannt (57).

Die Diagnose des Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN wird wegen des frühen Manifestationsalters meist bereits vom Pädiater gestellt (wie in unserem Fall). Selten kann die Erkrankung aber auch erst im Erwachsenenalter auftreten, sodaß sie bei Exophthalamus, Knochenläsionen oder Diabetes insipidus immer differentialdiagnostisch erwogen werden muß (92).

Der Verlauf des beschriebenen Falles verdeutlicht den chronisch progredienten Charakter der seltenen Erkrankung. Selbst die zytostatische Therapie konnte keine wesentlichen Besserungen erreichen. Obwohl die therapeutischen Maßnahmen sehr begrenzt sind, ist die Prognose nicht unbedingt als ungünstig einzustufen, da eine Lungenbeteiligung fehlt.

Zusammenfassend läßt sich folgendes feststellen: Der Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN ist eine seltene Erkrankung, die meist erst durch die Kombination von klinischem Bild

und histologischem Biopsiebefund diagnostiziert werden kann. Die klassische Symptomentrias Exophthalamus, Knochendefekte und Diabetes insipidus kann wie in dem vorliegenden Fall fehlen. Die Therapie der chronisch verlaufenden Erkrankung erweist sich bei noch unbekannter Ätiologie als unbefriedigend.

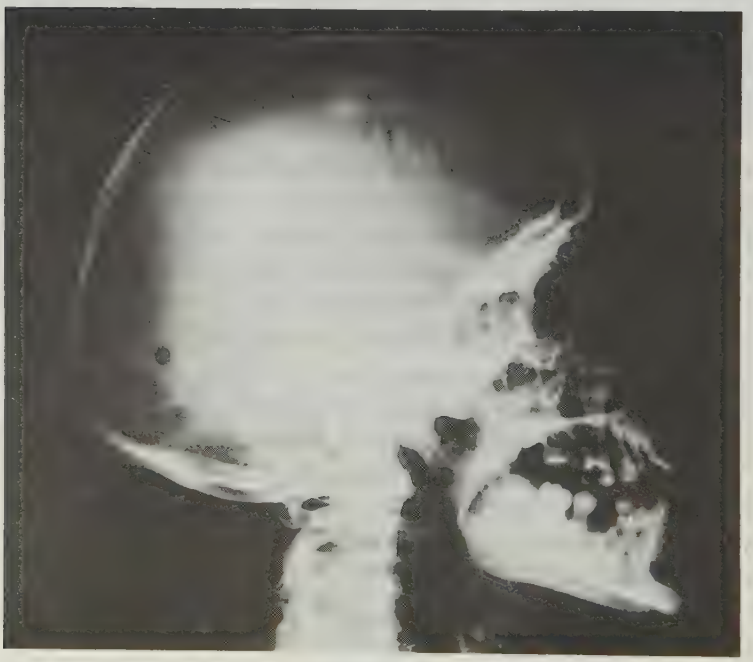


Abbildung Nr. 26 Röntgenaufnahme des Schädels bei Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN (sog. Landkartenschädel)

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit den Stoffwechselerkrankungen Amyloidose, Morbus GAUCHER und Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN. Es wurden einige Falldarstellungen mit den in der Literatur als typisch beschriebenen Krankheitssymptomen verglichen und folgende klinisch-diagnostischen Gesichtspunkte hervorgehoben :

Die beiden beschriebenen Fälle von Amyloidose müssen der selteneren, idiopathischen Form zugerechnet werden, da keine sog. Grundkrankheit zu eruieren war. In dem einen Fall standen H a u t b l u t u n g e n - ein seltener Befund - im Vordergrund des Krankheitsgeschehens. Typisch für diese Hautblutungen ist wie in unserem Fall die Lokalisation im Bereich der o b e r e n Körperhälfte.

In dem anderen Fall lag eine Nierenbeteiligung vor. Obwohl die Amyloidose der Niere oft von einer Grundkrankheit wie chronischer Osteomyelitis, Plasmozytom u.a. begleitet ist, konnte eine solche nicht nachgewiesen werden. Bei Proteinurie und Dysproteinämie sollte daher trotz Fehlens einer Grundkrankheit auch an die idiopathische Form der Amyloidose gedacht und eine diagnostische Rektumbiopsie durchgeführt werden. Die Therapie der idiopathischen Form erfolgt heute mit Zytostatika (Azathioprin, D-Penicillamin u.a.).

Die thrombozytär bedingte h ä m o r r h a g i s c h e D i a t h e s e war Leitsymptom der beiden Fälle von Morbus GAUCHER. Die Diagnose konnte in dem einen Fall wegen weiterer typischer Zeichen wie Splenomegalie, pinguekula - artigen Veränderungen und GAUCHER-Zellen im Knochenmark leicht gesichert werden. In dem anderen Fall fehlten je-

doch diese Befunde, sodaß die Diagnose erst nach der Splenektomie durch Nachweis der GAUCHER-Zellen gestellt werden konnte.

Die A s p l e n o m e g a l i e gilt als ein äußerst seltener Befund bei der chronisch-"adulten" Form des Morbus GAUCHER. Besondere Bedeutung kommt der genauen Untersuchung des Sternalmarks und der Bestimmung der sauren Phosphatase im Serum, die beim Morbus GAUCHER erhöht sein kann, zu. Die Splenektomie kann therapeutisch nur eine vorübergehende Besserung der Erkrankung erreichen. In der letzten Zeit ist eine kausale Therapie durch Substitution der fehlenden Glukozerebrosidase möglich.

Als letztes wurde der Fall eines Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN beschrieben. Die Diagnose der seltenen Erkrankung konnte durch das klinische Bild mit E x o p h - t h a l a m u s, Veränderungen des K n o c h e n s sowie die bioptische Sicherung von Granulomen gestellt werden. Die typische Symptomentrias mit Exophthalamus, Knochenveränderungen und Diabetes insipidus kann wie in dem vorliegenden Fall unvollständig sein. Die Therapie dieser chronisch fortschreitenden Erkrankung ist heute noch völlig unzureichend. Diskutiert werden Radiatio und Therapie mit verschiedenen Zytostatika.

6. Literaturverzeichnis

(1) ALY, F.W., H.J.BRAUN, H.P.MISSMAHL :
Dys- und Paraproteinämien bei Amyloidbefall.
Klin. Wochenschr. 46 (1968), 762-768.

(2) AMSTUTZ, H.C., E.J.CAREY :
Skeletal manifestations and treatment of GAUCHER's disease - Review of twenty cases.
J. Bone Joint Surg. 48-A (1966), 670-701.

(3) AVERY, M.E., J.G.McAFEE, H.G.GUILD :
The course and prognosis of reticuloendotheliosis.
Am. J. Med. 22 (1957), 636-652.

(4) AZZOPARDI, J.G., T.LEHNER :
Systemic amyloidosis and malignant disease.
J. Clin. Pathol. 19 (1966), 539-548.

(5) BAER, I., H.B.ZIMMERMANN :
Morbus GAUCHER beim Erwachsenen.
Deutsch. Gesundh. 22 (1967), 1297-1300.

(6) BARTH, W.F., J.T.WILLERSON, T.A.WALDMANN, J.L.DECKER :
Primary amyloidosis.
Am. J. Med. 47 (1969), 259-273.

(7) BAYER, P.M., M.M.MÜLLER, E.MACHACEK :
Zur Biochemie der HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN'schen Erkrankung.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 10 (1972), 127-131.

(8) BEGEMANN, H., W.KABOTH :
Die LETTERER-CHRISTIAN'sche Krankheit.
In: Handbuch der Inneren Medizin, Band 2 Teil 5, hrsg. von H.BEGEMANN (Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1974), 213-227.

(9) BENDITT, E.P., N.ERIKSEN :
Chemical classes of amyloid substance.
Am. J. Pathol. 65 (1971), 231-249.

(10) BENNHOLD, H. :
Über die Ausscheidung intravenös einverleibter Farbstoffe bei Amyloidkranken.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 34 (1922), 313-315.

(11) BEUTLER, E., W.KUHL :
The diagnosis of the adult type of GAUCHER's disease and its carrier state by demonstration of deficiency of beta-glucosidase activity of peripheral blood leukozytes.
J. Lab. Clin. Med. 76 (1970), 747-755.

(12) BEUTLER, E. :
Clinical pathological conference: Hepatosplenomegaly, abdominal pain, anemia and bone lesions.
J A M A 224 (1973), 502-510.

(13) BITTER, T. :
Amyloidose.
Ergeb. Inn. Med. Kinderheilk. 29 (1970), 51-73.

(14) BLUM, A., E.SOHAR :
The diagnosis of amyloidosis.
Lancet 1 (1962), 721-723.

(15) BRADY, R.O., J.N.KAFNER, R.M.BRADLEY, D.SHAPIRO :
Demonstration of a deficiency of glucocerebrosid-cleaving enzyme in GAUCHER's disease.
J. Clin. Invest. 45 (1966), 1112-1115.

(16) BRADY, R.O., W.G.JOHNSON, B.W.UHLENDORF :
Identifikation of heterozygous carriers of lipid storage diseases.
Am. J. Med. 51 (1971), 423-431.

(17) BRADY, R.O., P.G.PENTCHEV, A.E.GAL, S.R.HIBBERT, A.S.DEKABAN :
Replacement therapy for inherited enzyme deficiency.
N. Engl. J. Med. 291 (1974), 989-993.

(18) BRANDT, K., E.S.CATHCART, A.S.COHEN :
A clinical analysis of the course and prognosis of fourty-two patients with amyloidosis.
Am. J. Med. 44 (1968), 955-969.

(19) BRASS, H., H.KLEIN, H.BUSS, H.LAPP, R.HEINTZ, B.ANGELKORT :
Amyloidose bei familiärem Mittelmeerfieber.
Dtsch. Med. Wochenschr. 101 (1976), 201-204.

(20) BRAUN, H.J. :
Eigenschaften und Vorstellungen über die Pathogenese des Amyloids.
Med. Klin. 67 (1972), 1267-1270.

(21) BRAUN, H.J. :
Symptomatik, Diagnostik und Prognose der Amyloidosen.
Lebensversicherungsmedizin 26 (1974), 62-65.

(22) BROWNSTEIN, M.H., E.B.HELWIG :
The cutaneous amyloidosis - Systemic forms.
Arch. Dermatol. 102 (1970), 20-28.

(23) BUJA, L.M., N.B.KHOI, W.C.ROBERTS :
Clinically significant cardiac amyloidosis.
Am. J. Cardiol. 26 (1970), 394-405.

(24) CHANTLER, C., A.D.MILNER, M.H.WINTERBORN :
Treatment of LETTERER-SIWE disease.
Am. J. Dis. Child. 45 (1971), 552-554.

(25) CHRISTIAN, H.M. :
Defects in membranous bones, exophthalamus and diabetes insipidus, an unusual syndrome of dispituitarism.
Med. Clin. N. Amer. 3 (1920), 849-871.

(26) COHEN, A.S., E.CALKINS :
Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins.
Nature 183 (1959), 1202-1203.

(27) COLLIER, W.A. :
A case of enlarged spleen in a child aged six.
Trans. Path. Soc. (Lond.) 46 (1895), 148.

(28) CZITOBER, H., E.GRÜNDIG, B.SCHOBEL :
Histochemische und biochemische Untersuchungen bei Morbus GAUCHER.
Klin. Wochenschr. 42 (1964), 1179-1184.

(29) DANZ, M., D.KATENKAMP :
Zu morphologischen und histochemischen Veränderungen des RHS beim Morbus GAUCHER in verschiedenen Lebensaltern.
Zentralbl. allg. Pathol. 115 (1972), 497-505.

(30) DANZ, M., D.KATENKAMP :
Zur Gehirnbeteiligung beim kongenitalen und frühinfantilen Morbus GAUCHER.
Zentralbl. allg. Pathol. 115 (1972), 536-542.

(31) DRESCHER, J. :
Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN - Fragen aus der Praxis.
Dtsch. Med. Wochenschr. 96 (1971), 564.

(32) DRÖMER, H., G.WOZIWODSKI, F.MEYER :
Zum Formenkreis der Histiozytosis X.
Zentralbl. Chir. 95 (1970), 745-754.

(33) EDER, M., P.GEDIGK :
Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie - 29. Aufl.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1975.

(34) ENDSBERGER, H. :
Paraamyloidose und Plasmozytom.
Internist. Prax. 13 (1973), 51-58.

(35) FRANKE, H. :
Lehrreiche diagnostische Irrtümer in der Inneren Medizin.
Internist. Prax. 4 (1964), 499-506.

(36) FRISCH, H., M.GÖTZ, T.RADASKIEWICZ, F.ROSENMAYR :
Histiozytosis X im Kindesalter.
Klin. Paediatr. 186 (1974), 336-345.

(37) GAFNI, J., E.SOHAR :
Rectal biopsy for the diagnosis of amyloidosis.
Am. J. Med. Sci. 240 (1963), 332-336.

(38) GAUCHER, P.C.E. :
De l'epithélioma primitif de la rate.
Thèse, Paris 1882.

(39) GEERLING, J. :
GAUCHER's disease without splenomegaly.
Folia Med. Neerl. 9 (1966), 43-48.

(40) GERKEN, H., H.R.WIEDEMANN :
Zur Frage des Erbgangs und eines Heterozygotennachweises bei der GAUCHER'schen Krankheit.
Dtsch. Med. Wochenschr. 91 (1966), 1267-1271.

(41) GLENNER, G.G., W.TERRY, M.HARADA, C.ISERSKY :
Amyloid fibril proteins - Proof of homology with immunglobulin light chains by sequence analyses.
Science 172 (1971), 1150-1151.

(42) GORDON, E.J. :
GAUCHER's disease in adults.
South. Med. J. 69 (1976), 664-669.

(43) GREEN, P.A., J.A.HIGGINS, A.L.BROWN, H.N.HOFFMAN, R.L.SOMMERVILLE :
Amyloidosis - Appraisal of intubation biopsy of the small intestine in diagnosis.
Gastroenterology 41 (1961), 452-456.

(44) GROEN, J. :
The hereditary mechanism of GAUCHER's disease.
Blood 3 (1948), 1238-1249.

(45) GROEN, J.J. :
GAUCHER's disease.
Arch. Intern. Med. 113 (1964), 543-549.

(46) HAND jr., A. :
Polyuria and tuberculosis.
Arch. Pediatr. 10 (1893), 673-675.

(47) HECKEL, V., P.GÖPEL, L.JUCHELKA, G.SEILER :
Ein Beitrag zum Morbus GAUCHER im Kindesalter.
Therapiewoche 25 (1975), 3196-3205.

(48) HO, M.W., J.SECK, D.SCHMIDT, M.L.VEATH,
W.JOHNSON, R.O.BRADY, J.S.O'BRIEN :
Adult GAUCHER's disease - Kindred studies and
demonstration of a deficiency of acid beta -
glucosidase in cultured fibroblasts.
Am. J. Hum. Genet. 24 (1972), 37-45.

(49) HOLZMANN, M. :
Zur Herzamyloidose - Mit besonderer Berücksichti-
gung des Ekg-Befundes.
Kreislaufforsch. 39 (1950), 401-407.

(50) HURLEY, H.J., R.WEINBERG :
Induced intralesional hemorrhage in primary
systemic amyloidosis.
Arch. Dermatol. 89 (1964), 678-681.

(51) JANSEN, H.H. :
Klinische Pathologie der Xanthomatosen.
Münch. Med. Wochenschr. 14 (1967), 768-776.

(52) KAHLKE, W. :
Lipidosen.
In: Klinik der Gegenwart, Band 9,
hrsg. von H.E.BOCK, W.GEROK, F.HARTMANN (Urban & Schwarzenberg Verlag München-Berlin-Wien 1973),
E 585-E 590b.

(53) KAHN, P. :
Vergleichende zytochemische Untersuchungen an "GAUCHER-Zellen" und phagozytierenden Retikulumzellen im Knochenmark von Gesunden.
Wien. Klin. Wochenschr. 81 (1969), 416-418.

(54) KAISER, E., E.HEINRICH :
Biochemie des Morbus GAUCHER.
Wien. Klin. Wochenschr. 80 (1968), 257-260.

(55) KEISER, G., W.WEGMANN, H.LEUTENEGGER, E.BÜSSER, A.WINZELER :
Generalisierte Amyloidose mit Paraproteinämie, diffuser Plasmozytose des Knochenmarks und diffuser alveolar-septaler Lungenamyloidose.
Dtsch. Med. Wochenschr. 98 (1973), 614-619.

(56) KERESZTURY, S., H.FIEHRING :
Amyloidose des Herzens.
Z. Gesamte Inn. Med. 18 (1963), 12-17.

(57) KLEMM, D., J.NENNHUBER, W.SCHOOP :
Paraproteinämie bei HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN'scher Erkrankung.
Blut 11 (1965), 164-172.

(58) KNIGHT, A., A.ARONOFF :
Hypernephroma and amyloidosis.
Canad. Med. Ass. J. 95 (1966), 1379-1384.

(59) KOHOUT, J. :
HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN'sche Erkrankung mit Lungenbeteiligung.
Prax. Pneumol. 26 (1972), 381-387.

(60) LENDER, M., M.ROSENBLUETH :
Amyloidosis of the kidneys - Review of patients and literature.
S. Afric. Med. J. 49 (1975), 813-817.

(61) LETTERER, E. :
Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie.
Zentralbl. Pathol. 71 Erg.-H. (1939), 12-51.

(62) LEVY, M., C.H.FRYD, M.ELIAKIM :
Intrahepatic obstructive jaundice due to amyloidosis of the liver.
Gastroenterology 61 (1971), 234-238.

(63) LEVY, M., A.POLLIACK, M.LENDER, M.ELIAKIM :
The liver in amyloidosis.
Digestion 10 (1974), 40-51.

(64) LICHTENSTEIN, L. :
Histiozytosis X.
Arch. Pathol. Lab. Med. 56 (1953), 84-102.

(65) LICHTENSTEIN, L. :
Histiozytosis X.
J. Bone Joint Surg. 46 (1964), 76-90.

(66) LIEB, H. :
Cerebrosidspeicherung bei Splenomegalie, Typus GAUCHER.
HOPPE-SYLERS Z. physiol. Chem. 140 (1924), 305-313.

(67) LIEBERMAN, J., E.BEUTLER :
Elevation of serum angiotensin-converting enzyme in GAUCHER's disease.
N. Engl. J. Med. 294 (1976), 1442-1444.

(68) LINDLAR, F. :
Pathologie des Lipidstoffwechsels.
Hippokrates 39 (1968), 77-83.

(69) LÜDERS, K. :
Amyloidoseerwartung und Grundkrankheit.
Klin. Wochenschr. 49 (1971), 570-574.

(70) MÄHR, G., K.ROMMEL, W.KNOTH :
Paraamyloidose mit Karpaltunnelsyndrom bei
Bence-Jones-Plasmozytom.
Dtsch. Med. Wochenschr. 91 (1966), 2166-2170.

(71) MARCHAND, F. :
Über sogenannte idiopathische Splenomegalie
(Typ GAUCHER).
Münch. Med. Wochenschr. 54 (1907), 1102-1103.

(72) MARINETTI, G.W., T.FORD, E.STOTZ :
The structure of cerebrosides in GAUCHER's disease.
J. Lipid. Res. 1 (1960), 203-207.

(73) MARTINI, G.A. :
Beitrag zum Heilverlauf der Amyloidnephrose.
Klin. Wochenschr. 30 (1952), 934-937.

(74) MATOTH, Y., K.FRIED :
Chronic GAUCHER's disease - Clinical observations on 34 patients.
Isr. J. Med. Sci. 1 (1965), 521-530.

(75) MERRILL, R.S. :
Gastrointestinal manifestations of amyloidosis.
Am. J. dig. Dis. 11 (1966), 489-494.

(76) MISSMAHL, H.P. :
Welche Beziehungen bestehen zwischen den ver - schiedenen Formen der Amyloidose und den Bindegewebsfasern ?
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 65 (1959), 439-442.

(77) MISSMAHL, H.P. :
Rektumbiopsie zum Nachweis der Amyloidose.
Dtsch. Med. Wochenschr. 88 (1963), 1783-1785.

(78) MISSMAHL, H.P. :
Diagnose einer primären, perikollagenen Amyloidose mit Hilfe der Rektumbiopsie.
Dtsch. Med. Wochenschr. 89 (1964), 122-124.

(79) MISSMAHL, H.P. :
Klinik und Diagnostik der verschiedenen Amyloidosen.
Münch. Med. Wochenschr. 107 (1965), 846-850.

(80) MISSMAHL, H.P. :
Amyloidose - Klinik, Therapie und Prognose.
Fortschr. Med. 85 (1967), 621-626.

(81) MISSMAHL, H.P. :
Amyloid.
In: Klinik der Gegenwart, Band 11,
hrsg. von H.E.BOCK, W.GEROK, F.HARTMANN (Urban & Schwarzenberg Verlag München-Berlin-Wien 1972),
143-160.

(82) MISSMAHL, H.P., M.WILLEMESEN :
Therapie der Amyloidablagerungen.
Dtsch. Med. Wochenschr. 102 (1977), 1593-1595.

(83) MOELLER, J. :
Dysproteinämien - Amyloid.
In: Handbuch der Inneren Medizin, Band 8 Teil 3,
hrsg. von H.SCHWIEGK (Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1968), 211-235.

(84) MÜLLER, F., O.SEIFERT :
Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik
69. Aufl.
Verlag von J.F.Bergmann München 1966.

(85) MYERS, H.S., B.J.CREMIN :
Chronic GAUCHER's disease - Radiological findings in 17 South African cases.
Radiol. 48 (1975), 465-469.

(86) NIEBAUER, G., W.KRAWCZYK, G.F.WILGRAM :
Über die LANGERHANS-Zellorganelle bei Morbus LETTERER-SIWE.
Arch. Dermatol. Res. 239 (1970), 125-137.

(87) ÖCKERMAN, P.A., P.KÖHLIN :
Tissue acid hydrolase activities in GAUCHER's disease.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 22 (1968), 62-64.

(88) PENTCHEV, P.G., R.O.BRADY, S.R.HIBBERT, A.E.GAL, D.SHAPIRO :
Isolation and characterization of glucocerebro - sidase from human placental tissue.
J. Biol. Chem. 248 (1973), 5256-5261.

(89) PICK, L. :
Der Morbus GAUCHER und die ihm ähnlichen Krankheiten.
Ergeb. Inn. Med. Kinderheilk. 29,(1926), 519.

(90) PREVOT, H., N.HEISIG, A.PAPAGEORGIOU :
Enteraler Eiweißverlust bei Paraamyloidose.
Klin. Wochenschr. 43 (1965), 440-444.

(91) REIMANN, H.A., P.F.SAHYOUN, H.T.CHAGLASSIAN :
Primary amyloidosis - Relationship to secondary amyloidosis and report of a case.
Arch. Intern. Med. 93 (1954), 673-686.

(92) REWALD, E. :
Die LETTERER-CHRISTIAN'sche Erkrankung.
Ergeb. Inn. Med. Kinderheilk. 13 (1960), 143-174.

(93) RÖCKL, H., D.VOGT :
Spontan abgeheilter Fall einer Lipoidgranulomatose vom Typus der HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN Krankheit mit Manifestation an Haut, Schleimhaut und Dura mater (Pachymeningiosis haemorrhagica).
Hautarzt 11 (1960), 500-505.

(94) ROKITANSKY, C.F. :
Handbuch der pathologischen Anatomie.
Braumüller und Seidel Verlag Vienna 1846.

(95) RONA, G. :
Primary systemic amyloidosis associated with purpura.
Canad. Med. Ass. J. 84 (1961), 1386-1389.

(96) ROTHMAN, J.G., P.J.SNYDER, R.D.UTIGER :
Hypothalamic endocrinopathy in HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN disease.
Ann. Int. Med. 88 (1978), 512-513.

(97) ROWLAND, R.S. :
Xanthomatosis and the retikuloendothelial system.
Arch. Intern. Med. 42 (1928), 664-667.

(98) SCHÄBITZ, J., L.OTTO, H.KROSCH :
Beitrag zum Herzamyloid.
Z. Gesamte Inn. Med. 27 (1972), 494-497.

(99) SCHÄFER, H.E., A.SCHÄFER :
Diagnose und Immunpathogenese der humanen sekundären Amyloidose.
Med. Welt 26 (1965), 1421-1428.

(100) SCHETTLER, G. :
Lipoidosen.
In: Handbuch der Inneren Medizin, Band 7 Teil 2, hrsg. von G.v.BERGMANN, W.FREY, H.SCHWIEGK (Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955), 665-677.

(101) SCHETTLER, G., W.KAHLKE :
GAUCHER's disease.
In: Lipids and lipidoses,
hrsg. von G.SCHETTLER (Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1967), 260-287.

(102) SCHETTLER, G. :
Morbus GAUCHER.
In: Handbuch der Inneren Medizin, Band 7 Teil 4,
hrsg. von H.SCHWIEGK (Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1976), 547-564.

(103) SCHLAGENHAUFER, F. :
Über meist familiär vorkommende histologisch charakteristische Splenomegalien (Typ GAUCHER), eine Systemerkrankung des lymphatisch - hämatopoetischen Apparates.
Virchows Arch. Path. Anat. 187 (1907), 125-163.

(104) SCHÜLLER, A. :
Über eigenartige Schädeldefekte im Jugendalter.
Fortschr. Röntgenstr. 23 (1916), 12.

(105) SIEGENTHALER, W. :
Klinische Pathophysiologie - 3. Aufl.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1976.

(106) SOOD, U., J.FIELDING :
GAUCHER's disease in mother and daughter.
Br. Med. J. 1 (1971), 590-591.

(107) TEILUM, G. :
Pathogenesis of amyloidosis - The two-phase cellular theory of local secretion.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. 61 (1964), 21-45.

(108) TREBBIN, H. :
Die Histiozytosis X.
Med. Welt 22 (1971), 920-922.

(109) TREBBIN, H., J.CICILIANI :
Die Retikulose LETTERER-SIWE.
Med. Welt 22 (1971), 1971-1975.

(110) TURIAF, J., F.BASSET :
Pulmonale Histiozytose "X".
Münch. Med. Wochenschr. 109 (1967), 805-815.

(111) VIRCHOW, R. :
Über eine im Gehirn und Rückenmark des Menschen aufgefundene Substanz mit der chemischen Reaktion der Cellulose.
Virchows Arch. path. Anat. 6 (1854), 135-138.

(112) De VRIES, A., G.IZAK :
Thrombozytopenic purpura without anemia and leukopenia in GAUCHER's disease.
Blood 10 (1955), 1055-1057.

(113) WALCH, R., W.BRAUN :
Zum Problem der Reticuloendotheliosen im Kindesalter - Ein Beitrag zur Systematik, Differentialdiagnose und Therapie.
Z. Gesamte Inn. Med. 27 (1972), 50-55.

(114) WALLGREN, A. :
Systemic reticuloendothelial granuloma.
Am. J. Dis. Child. 60 (1940), 471-500.

(115) WEIHRAUCH, T.R., D.SCHRIEVER, B.KRÖNIG, W.OHLER :
Amyloidpolyneuropathie.
Med. Klin. 68 (1973), 1329-1332.

(116) WEINSCHENK, C. :
Über die Psychopathologie der juvenilen Form eines Morbus GAUCHER (mit Falldemonstration).
Med. Welt 140 (1964), 145-146.

(117) WOHLENBERG, H. :
Splenomegalie, Thrombopathie und Erhöhung der sauren Phosphatase.
Dtsch. Med. Wochenschr. 97 (1972), 1398-1400.

(118) WOLFF, H.H., O.BRAUN-FALCO :
Zur Diagnostik und Therapie des Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN.
Hautarzt 23 (1972), 163-169.

(119) WUCHTER, J., J.SCHIRMEISTER :
Amyloidosen.
Med. Klin. 73 (1978), 933-940.

(120) ZOLLINGER, H.U. :
Pathologische Anatomie - Band 1 .
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1975.

An dieser Stelle danke ich Herrn Privatdozent Dr. H.Zöller für die Überlassung des Themas, die wertvollen Ratschläge und Hinweise sowie für die Übernahme des Referates.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. H. Franke für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Prof. Dr. Altmann danke ich für die Überlassung der pathologisch-anatomischen Befunde.

Lebenslauf

Am 3. Februar 1954 wurde ich als drittes von sieben Kindern des Tierarztes Dr. med.vet. Hermann Barthel und seiner Ehefrau Eva, geb. Krenkel, in Marktheidenfeld geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Volksschule in Marktheidenfeld. 1964 trat ich in das Siebold-Gymnasium in Würzburg ein und wechselte 1967 in das Dietrich-Bonhoeffer-Gymnasium in Wertheim über. Hier legte ich 1973 die Reifeprüfung ab. Von 1973 bis 1974 leistete ich einen Teil meines Wehrdienstes in Landsberg am Lech und in Murnau ab.

Vom Sommersemester 1974 an studierte ich Humanmedizin an der Universität Würzburg. Hier bestand ich 1976 die ärztliche Vorprüfung, 1977 den ersten, 1979 den zweiten und 1980 den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Am 3o. Juli 1976 heiratete ich meine Frau Andrea, geb. Gebert, in Marktheidenfeld.

Stephan Barthel